Prof. Dr. rer. nat. Andreas Ziegler

Anschrift: Sereetzer Tannen 60
23611 Sereetz

Telefon: 0451-3846965

E-Mail: info@statsol.de

Web: www.statsol.de

Benutzerhandbuch

Randomization In Treatment Arms

Ein Randomisierungsprogramm für klinische Studien

Microsoft® Windows® 98 / 2000 / XP

BENUTZERHANDBUCH

PRODUKT:	Randomization In Treatment Arms (RITA)
AUTOR:	Friedrich Pahlke
VERSION:	1.0
DATUM:	29. September 2006
COPYRIGHT:	© 2004 – 2006 Prof. Dr. Andreas Ziegler & Dr. Inke R. König

KONTAKT:

Prof. Dr. rer. nat. Andreas Ziegler

Anschrift: Sereetzer Tannen 60
23611 Sereetz

Telefon: 0451-3846965

E-Mail: info@statsol.de

Web: www.statsol.de

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung **5**

2 Bedienung **9**

2.1 Allgemeine Programmbeschreibung 9

2.1.1 RITA-Hilfe 11

2.1.2 Parametereingabe 11

2.2 Durchführung einer Randomisierung 14

2.3 Durchführung von Simulationen 22

2.4 Ergebnisse überprüfen 27

2.5 Anleitung zur verteilten Randomisierung im Netzwerk 30

2.6 Anleitung zur Randomisierung mit bestmöglichem Schutz gegen Vorhersage zukünftiger Randomisierungsergebnisse 33

Abbildungsverzeichnis **35**

Tabellenverzeichnis **37**

Literaturverzeichnis **39**

A Die beiliegende CD **41**

B Standard Operating Procedures **43**

C Versions-History **57**

RITA Benutzerhandbuch. Copyright © 2004–2006 A. Ziegler & I.R. König

1 Einleitung

In der medizinischen Forschung werden wissenschaftliche Erkenntnisse häufig durch Analyse und Bewertung numerischer Daten gewonnen. Dabei wird der Prozeß der Planung und Durchführung eines Experiments und die Ausbeziehungsweise Bewertung der durch das Experiment gewonnenen Daten mit statistischen Methoden als *Studie* bezeichnet [LMZB02].
Man unterscheidet dabei eine Reihe unterschiedlicher Studientypen, die abhängig vom Ziel der Untersuchung in Frage kommen. Bei der Wahl des Studientyps müssen beispielsweise

- Aussagekraft,
- praktische Durchführbarkeit,
- finanzielle Ressourcen und
- ethische Gesichtspunkte

berücksichtigt werden [BEN01]. Häufig haben wissenschaftliche Untersuchungen in der Medizin das Ziel, den Nachweis der Wirksamkeit einer Therapie zu erbringen. Bei der Auswahl eines dafür geeigneten Studientyps, haben sich als Maßstab für die Güte der Evidenz sogenannte Evidenzlevel[1] durchgesetzt. Dabei handelt es sich um eine Hierarchie von Studiendesigns (siehe Abbildung 1.1).

Für die Bewertung der Evidenz einer Therapiestudie wird in der evidenzbasierten Medizin[2] häufig auf die Evidenzskala des Center for Evidence-based Medicine in Oxford zurückgegriffen (siehe Tabelle 1.1). Diese Evidenz-

[1] Die „levels of evidence“, also die Evidenz-Stärke, soll Aufschluß darüber geben, wie gut die Fragestellung durch die Forschung beziehungsweise der in die Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien beantwortet werden können.

[2] Die evidenzbasierte Medizin (engl. evidence-based medicine, EBM) ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen wissenschaftlichen Beweise (*evidence*) für Entscheidungen in der Versorgung individueller Patienten [SRBR96].

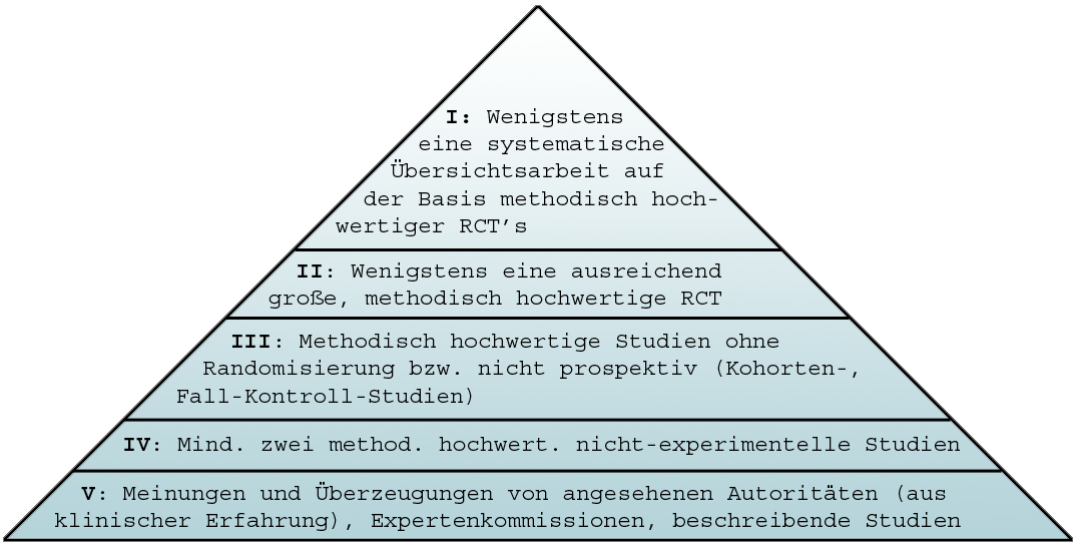

I: Wenigstens eine systematische Übersichtsarbeit auf der Basis methodisch hochwertiger RCT's
II: Wenigstens eine ausreichend große, methodisch hochwertige RCT
III: Methodisch hochwertige Studien ohne Randomisierung bzw. nicht prospektiv (Kohorten-, Fall-Kontroll-Studien)
IV: Mind. zwei method. hochwert. nicht-experimentelle Studien
V: Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten (aus klinischer Erfahrung), Expertenkommissionen, beschreibende Studien

Abbildung 1.1: Beispiel für eine Hierarchie der Evidenz [PA99]

Hierarchie wird seit Ende 1998 entwickelt und beachtet alle wichtigen Aspekte für die Bewertung der Studienqualität.

1a	systematischer Review von RCTs (Homogenität)
1b	einzelne RCT (mit engem Konfidenzintervall)
1c	„alle oder keiner“
2a	systematischer Review von Kohortenstudien (Homogenität)
2b	einzelne Kohortenstudie (oder RCT geringer Qualität)
2c	Ergebnisforschung; Ökologische Studien
3a	systematischer Review von Fall-Kontroll Studien (mit Homogenität)
3b	einzelne Fall-Kontroll Studie
4	Fallbeschreibung (oder Kohorten- oder Fall-Kontrollstudie von geringer Qualität)
5	Expertenmeinung ohne kritische Bewertung

Tabelle 1.1: Evidenzlevel für Therapiestudien [LEV98]

Bei Betrachtung von Abbildung 1.1 und Tabelle 1.1 wird deutlich: Systematische Übersichtsarbeiten von randomisierten kontrollierten klinischen Studien stellen für den Evidenzlevel den Goldstandard dar. Und: Der bestmögliche Studientyp, also der Goldstandard bei der Wahl eines Studiendesigns, ist die randomisierte kontrollierte klinische Studie.
Seit 1949 wird sie in der klinischen Forschung eingesetzt [LEH04]. Wesentliches Qualitätsmerkmal dieses Studientyps ist die Randomisierung, also die zufällige Zuteilung der Patienten auf die untersuchten Behandlungsgruppen.

Die Zuteilung erfolgt mit einem Zufallsmechanismus, der nicht unter einem äußeren Einfluß beispielsweise durch den Arzt oder Patienten stehen darf [LMZB02]. Dies ist die einzige Methode, Effekte von Störgrößen auszuschalten, die unbekannt sind oder nicht durch Blockbildung beziehungsweise Stratifizierung[3] eliminiert werden können. Daher werden zum Beispiel in den Übersichtsarbeiten (sytematic reviews) der Cochrane Collaboration[4] nur kontrollierte Studien mit randomisierter Zuteilung berücksichtigt. In der Guideline ICH E6 wird Randomisierung als die wichtigste Designtechnik zur Reduktion von Verzerrungen hervorgehoben [CPM96].

In der Praxis wird die Randomisierung bei einer klinischen Studie üblicherweise durch die Anwendung von Computerprogrammen unterstützt. Dies verringert zum einen bei einer großen Studie erheblich den Aufwand und macht den Randomisierungsvorgang leichter nachvollziehbar. Zum anderen wurden komplexe Randomisierungstechniken vorgeschlagen, die ohne adäquate Software nicht praxistauglich wären [PKZ04].

Für die computergestützte Randomisierung stehen aber kaum spezialisierte Programme zur Verfügung[5]. Aus diesem Grunde wurde RITA (Randomization In Treatment Arms) entwickelt (siehe [PKZ04]). Diese Software ermöglicht die komfortable Durchführung des Randomisierungsprozesses im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie und stellt dabei sowohl seit Jahren bewährte als auch neuere noch nicht so häufig eingesetzte Randomisierungsverfahren zur Verfügung. Eine erste Einführung in das Thema findet sich in [PKZ04]. Es wird dort insbesondere untersucht, welche Randomisierungsverfahren in das Programm mitaufgenommen werden sollten.

Dieses Handbuch beschreibt die weiterentwickelte Version von RITA. Für diese Version wurden neue Randomisierungsverfahren implementiert und die bereits vorhandenen Verfahren für den Praxiseinsatz optimiert. Ferner wurde die Benutzerfreundlichkeit von RITA durch eine Umgestaltung der graphischen Benutzeroberfläche deutlich verbessert.

[3] Siehe Abschnitt **??**

[4] Die Cochrane Collaboration ist eine internationale Organisationmit dem Ziel, Mediziner mit Übersichtsartikeln oder Reviews dabei zu unterstützen, sich auf dem aktuellen Wissensstand zu halten (www.cochrane.de)

[5] Eine Übersicht findet sich beispielsweise unter http://www.sghms.ac.uk/depts/phs/guide/randser.htm

2 Bedienung

In diesem Kapitel soll eine Einführung in die Bedienung von RITA gegeben werden. Dazu wird zunächst das Programm allgemein beschrieben, einschließlich seiner Menu-Struktur und grundlegender Bedienungshinweise. Im Folgeabschnitt 2.2 soll die Durchführung einer Randomisierung Schritt für Schritt anhand eines Beispiels beschrieben werden. In Abschnitt 2.3 wird die Durchführung von Simulationen erläutert. Im letzten Abschnitt 2.4 soll gezeigt werden, wie man mit RITA die Randomisierungsergebnisse auf Korrektheit überprüfen kann.

2.1 Allgemeine Programmbeschreibung

In diesem Abschnitt soll der grundlegende Umgang mit RITA erläutert werden. Zu diesem Zweck wird zunächst die Menu-Struktur von RITA beschrieben. Dadurch soll zum einen das Zurechtfinden im Menu erleichert werden, zum anderen sollen die Basisfuntionalitäten von RITA dadurch nocheinmal deutlich gemacht werden.

Unter dem oberen Rand des RITA-Hauptfensters befindet sich die Hauptmenu-Leiste mit den Menu-Einträgen *Datei*, *Extras*, *Ansicht* und *Hilfe*. Beim Klick mit der Maus auf einen der Menu-Einträge öffnen sich Untermenus. Die wichtigsten Basisfunktionalitäten von RITA befinden sich im *Datei*-Untermenu. So ist über dieses Menu beispielsweise das *Neu anlegen*, *Öffnen* und *Drucken* einer Studie möglich (siehe Abbildung 2.1). Desweiteren gelangt man über dieses Menu zu den optionalen Einstellungen (Optionen), die beispielsweise die Möglichkeiten bieten, den Standard-Speicherordner festzulegen und die automatische Anmeldung eines bestimmten Benutzers beim Start von RITA zu aktivieren.
Über das Untermenu *Extras* gelangt man zu den Mehrbenutzer-Einstellungen, die es einem zum Beispiel erlauben, neue Benutzer anzulegen oder bestehende Benutzer zu verwalten (dazu gehört beispielsweise das Ändern von Benutzerrechten). Außerdem kann man hier zur aktuellen Studie eine Prüfdatei anzei-

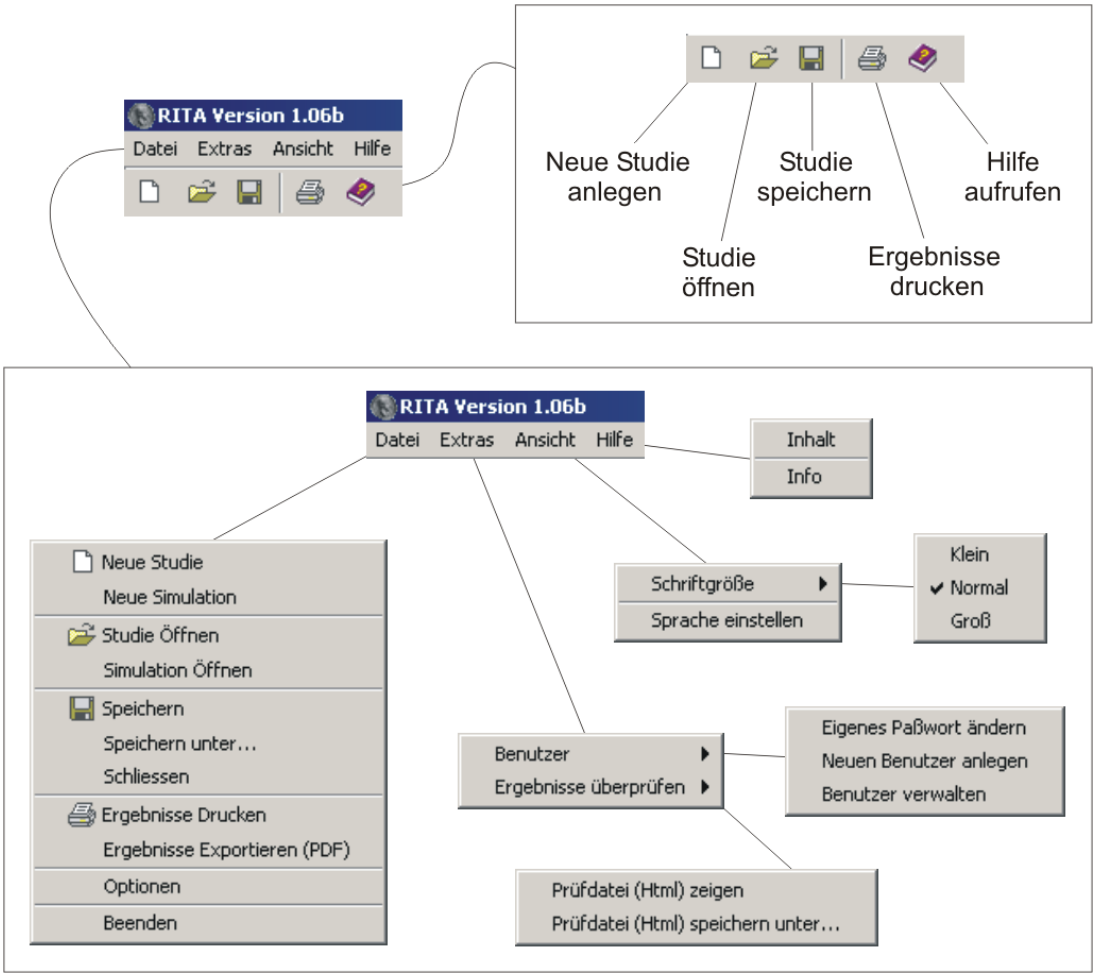


Abbildung 2.1: Menu-Struktur von RITA

gen lassen beziehungsweise speichern. Dazu soll aber in Abschnitt 2.4 eine genauere Beschreibung folgen.
Im Untermenu *Ansicht* hat man die Möglichkeit, die Schriftgröße zu verändern. Dies wirkt sich auf nahezu alle angezeigten Schriftzüge in RITA aus, allerdings erst nach einem Neustart von RITA. Desweiteren kann man dort nachträglich die Sprache ändern. Dies wirkt sich ebenfalls erst nach einem Neustart aus.
Über das Untermenu *Hilfe* gelangt man zur RITA-Hilfe. Das Benutzen des in RITA integrierten Hilfe-Dokuments soll in Abschnitt 2.1.1 näher beschrieben werden.

Unter der Menu-Leiste besitzt RITA eine Schnellstartleiste. Über diese kann ohne Umwege direkt auf die wichtigsten Funktionen zugegriffen werden (siehe Abbildung 2.1).

2.1.1 RITA-Hilfe

In RITA hat der Benutzer zu jedem Zeitpunkt zwei verschiedene Möglichkeiten, Hilfe aufzurufen:

1. Aufruf der allgemeinen Hilfe über die Menu-Leiste (wie oben beschrieben)

2. Aufruf themenorientierter Hilfe durch das Anklicken bestimmter Punkte mit der Maus

Die zweite Möglichkeit ist sicherlich die für den Praxiseinsatz von RITA interessantere. Sie soll deshalb hier etwas genauer beschreiben werden:
Immer dann, wenn der Benutzer den Mauszeiger über Schaltflächen, Schriftzüge oder ähnliches führt, erscheint oben rechts im Fenster das

-Symbol (siehe kleine rote Ellipse in Abbildung 2.2), sofern zu dem Thema Hilfe aufgerufen werden kann. Wenn der Benutzer dann die rechte Maustaste drückt, erscheint ein kleines Popup-Menu mit dem Eintrag *Hilfe*. Beim Anklicken des *Hilfe*-Schriftzugs öffnet sich an dieser Position ein Fenster, in dem dann spezielle Hilfe zu diesem Thema erscheint. Sofern vorhanden werden dort zusätzlich Querverweise zu verwandten Themen und Quellenangaben sowie Beispiele angezeigt (siehe große rote Ellipse in Abbildung 2.2).

2.1.2 Parametereingabe

RITA besitzt zwei spezielle Arten der Parametereingabe, die an dieser Stelle erläutert werden sollen.

1. *Eingabe multipler Parameter*
   Häufig ist es erforderlich, daß die Möglichkeit gegeben ist, wahlweise einen oder mehrere Parameter in einem Eingabefeld einzugeben. Beispielsweise soll bei Blockverfahren entweder eine feste Blocklänge eingegeben werden können oder variable Blocklängen, also mehrere verschiedene Blocklängen. Oder es soll ein einziger p-Wert eingegeben werden können und alternativ beliebig viele. In RITA wurde dieses Problem so gelöst, daß mehrere Parameter gegebenfalls in einem Eingabefeld durch ein Semikolon voneinander getrennt eingegeben werden können (siehe Abbildung 2.3).

2. *Eingabe als Gleitpunktzahl oder als Quotient*

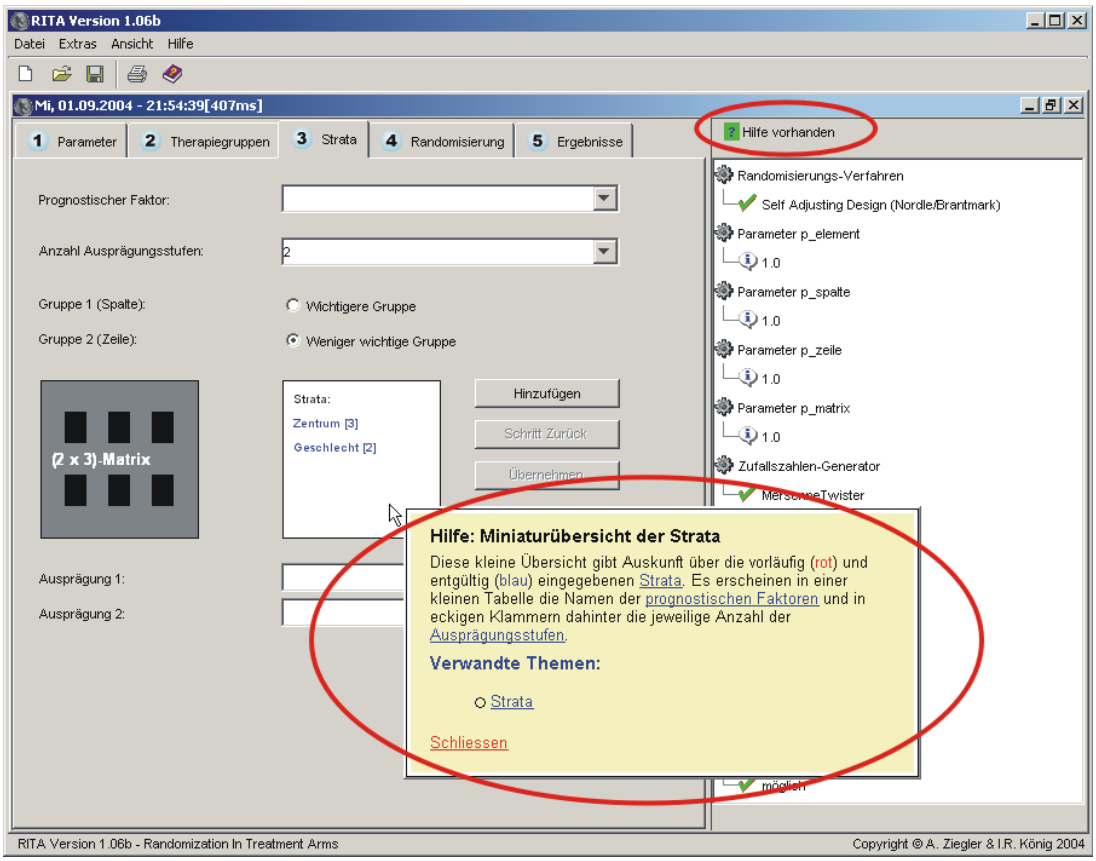


Abbildung 2.2: Screenshot von RITA: Beispiel themenorientierte Hilfe

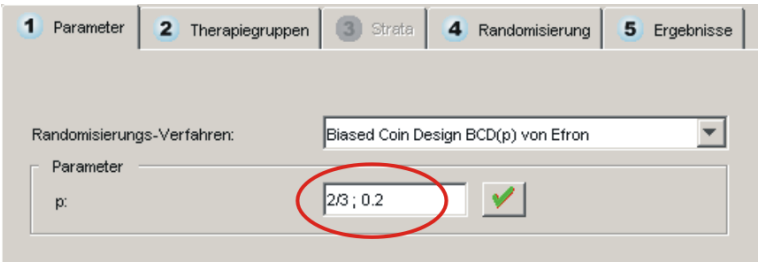


Abbildung 2.3: Screenshot von RITA: Beispiel Parametereingabe

Für alle p-Werte gilt: $0 \leq p \leq 1 \ \wedge \ p \in R$. Neben der Eingabe der p-Werte als Gleitpunktzahl besteht in RITA die Möglichkeit, die p-Werte als Quotient (Bruch) einzugeben. Dividend und Divisor werden dafür einfach durch den schrägen Bruchstrich getrennt eingegeben. Bei multiplen Parametern dürfen diese unterschiedlichen Eingabeformen sogar kombiniert werden (siehe Abbildung 2.3). Die Eingabe als Quotient ist auch bei der Eingabe der Verhältnisse für unterschiedliche Therapiegruppenumfänge sehr praktisch. Zum Beispiel muß für ein angestrebtes Verhältnis von 2:1 nicht *0.6666666666* und *0.3333333334* eingegeben werden, um eine akzeptable Genauigkeit zu erreichen, sondern lediglich *2/3* und *1/3*.

2.2 Durchführung einer Randomisierung

In diesm Abschnitt soll anhand eines Beispiels die Durchführung einer Randomisierung erläutert werden. Die Beschreibung orientiert sich dabei an der 5-Schritt-Bedienung von RITA, so daß die einzelnen Schritte leicht nachvollzogen werden können.
Jeder neue Randomisierungsvorgang beginnt mit dem Anlegen einer neuen Studie. Dazu genügt ein Klick auf den „*Neue Studie anlegen*“-Button in der Schnellstartleiste. Ausgangspunkt ist dann das in Abbildung 2.4 gezeigte Studienfenster, in dem noch keinerlei Einstellungen vorgenommen wurden (dies ist zum Beispiel im Statusbaum auf der rechten Seite an den -Symbolen ersichtlich). Der gesamte Randomisierungsprozeß ist in fünf Schritte gegliedert. Dabei dienen die ersten drei Schritte der Aufnahme aller für die Randomisierung notwendigen Daten beziehungsweise der Konfiguration (siehe Abbildungen 2.5 - 2.7). Im vierten Schritt werden die einzelnen Patienten randomisiert (siehe Abbildung 2.8). Im fünften und letzten Schritt können die Ergebnisse betrachtet und weiterverarbeitet (beispielsweise gedruckt) werden (siehe Abbildung 2.9).

Ausgangspunkt (Beispielrandomisierung mit RITA)

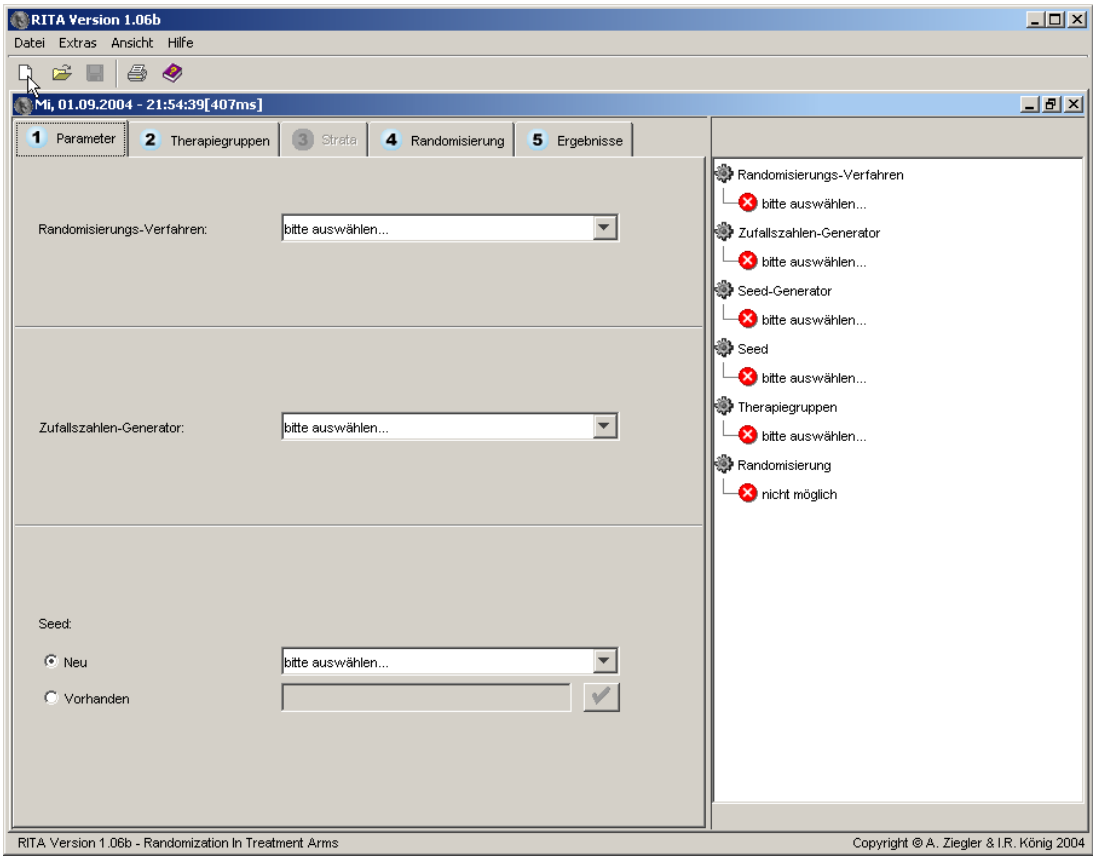


Abbildung 2.4: Ausgangspunkt einer Beispielrandomisierung

Schritt 1 (Beispielrandomisierung mit RITA)

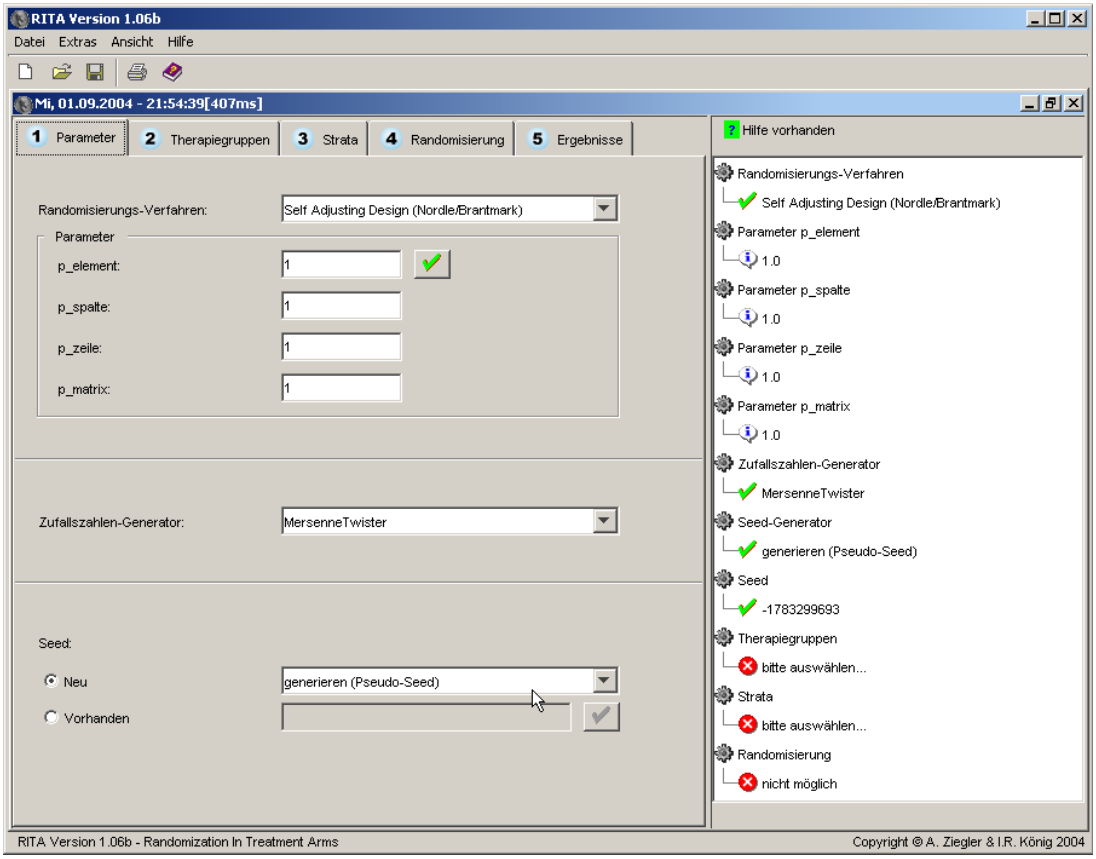


Abbildung 2.5: Schritt ① einer Beispielrandomisierung

In Schritt ① ist zunächst das Randomisierungsverfahren auszuwählen. Im vorliegenden Beispiel wurde das Self Adjusting Design von Nordle und Brantmark ausgewählt. Danach sind gegebenenfalls die Parameter des Randomisierungsverfahrens einzugeben (im Beispiel: $p_{element} = p_{spalte} = p_{zeile} = p_{matrix} = 1$). Anschließend sind der Zufallzahlengenerator und der Seedgenerator auszuwählen (im Beispiel: *Mersenne Twister* und *generieren (Pseudo-Seed)*). Alle akzeptierten Eingaben werden rechts im Statusbaum durch das ✔ -Symbol bestätigt.

Schritt (Beispielrandomisierung mit RITA)

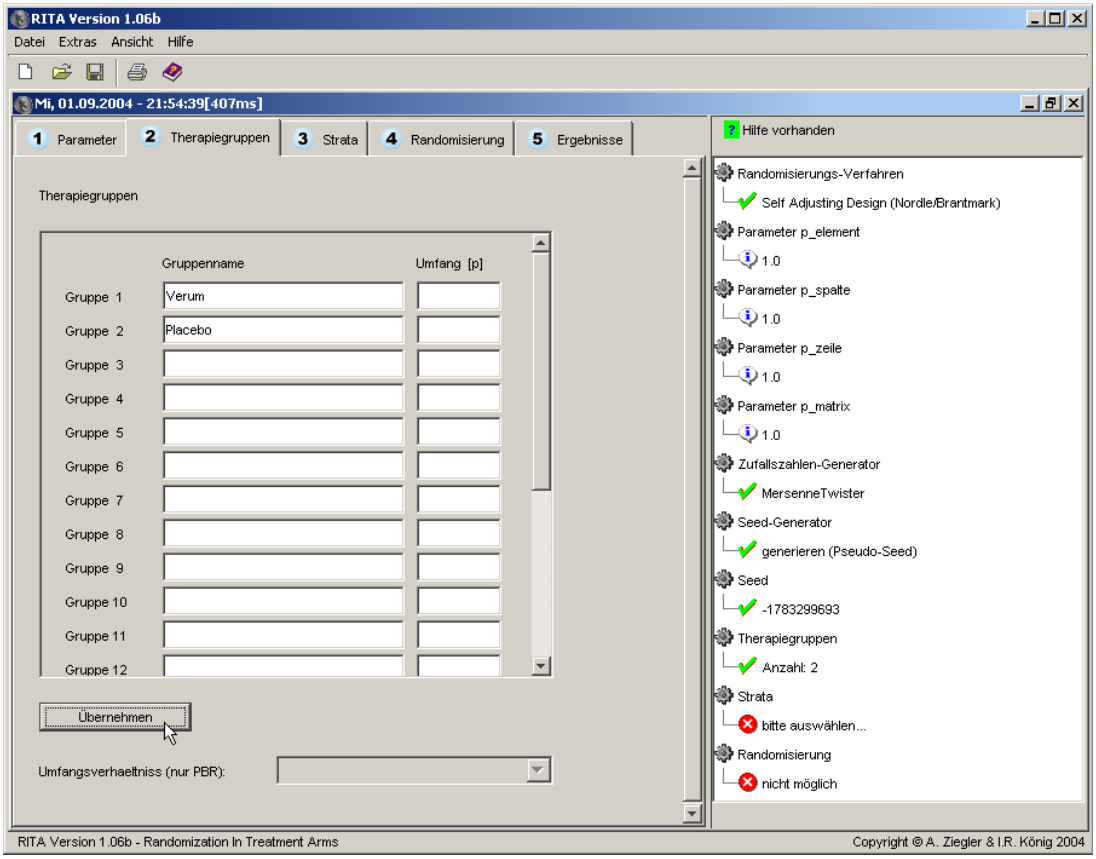


Abbildung 2.6: Schritt ② einer Beispielrandomisierung

In Schritt ② sind die Namen für die Therapiegruppen zu vergeben. Im vorliegenden Beispiel gibt es zwei Therapiegruppen, die die Namen *Verum* und *Placebo* tragen. Falls unterschiedlich große Therapiegruppenumfänge angestrebt werden, ist hier das gewünschte Verhältnis einzugeben. Im obigen Beispiel wurden die entsprechenden Felder frei gelassen. Daher wird intern das Verhältnis 1:1 verwendet.

Schritt 3 (Beispielrandomisierung mit RITA)

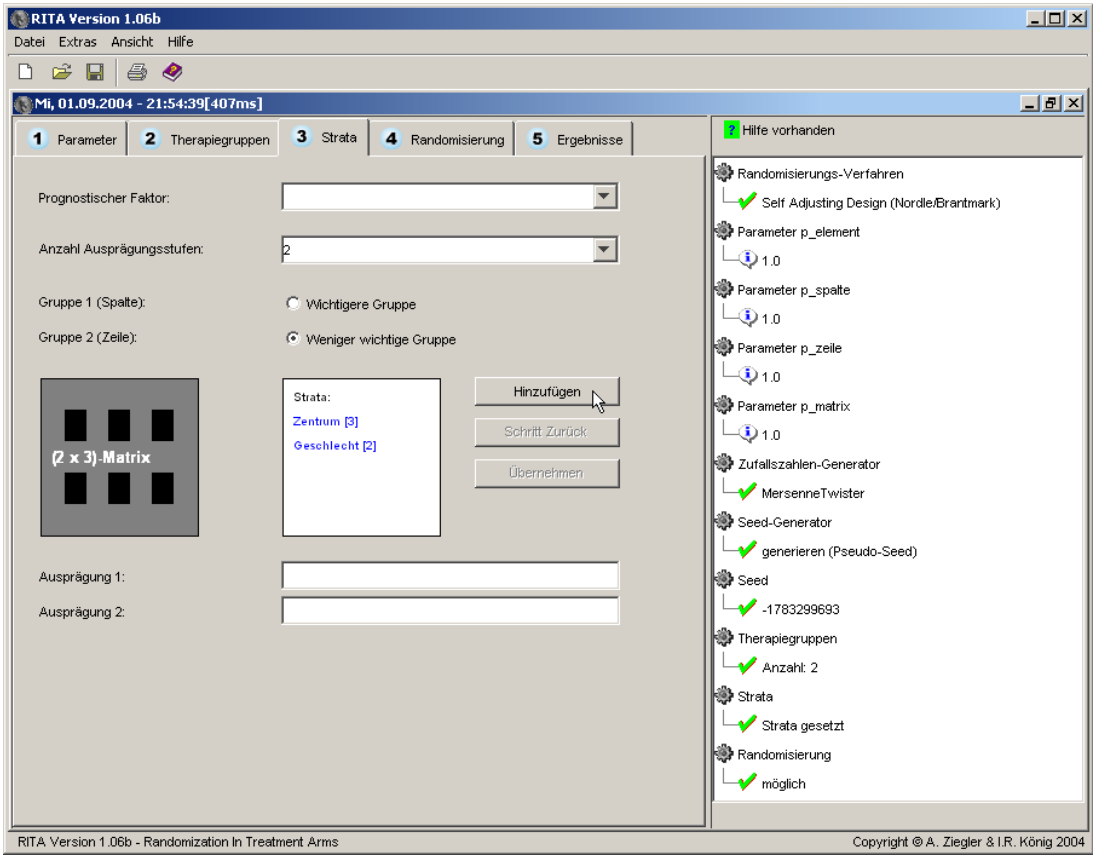


Abbildung 2.7: Schritt ③ einer Beispielrandomisierung

In Schritt ③ sind, sofern ein stratifiziertes Verfahren ausgewählt wurde, die prognostischen Faktoren und ihre Ausprägungsstufen einzugeben. Im vorliegenden Beispiel wurden der wichtigere Faktor *Zentrum* mit den Ausprägungsstufen *Lübeck*, *Hamburg* und *Kiel* und der weniger wichtige Faktor *Geschlecht* mit den Ausprägungsstufen *m (männlich)* und *w (weiblich)* eingegeben. Es wird von RITA daher eine (2×3)-Randomisierungsmatrix angezeigt.

Schritt 4 (Beispielrandomisierung mit RITA)

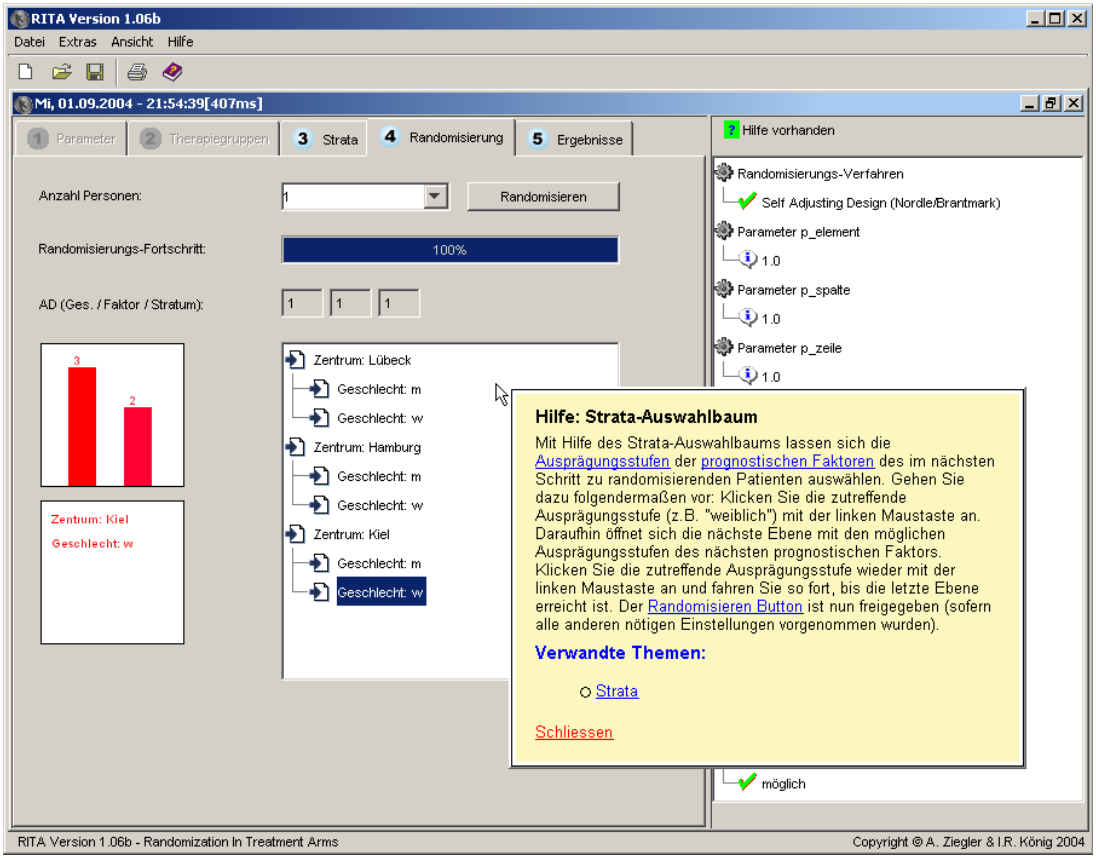

RITA Version 1.06b
Datei Extras Ansicht Hilfe
Mi, 01.09.2004 - 21:54:39[407ms]
1 Parameter
2 Therapiegruppen
3 Strata
4 Randomisierung
5 Ergebnisse
Anzahl Personen:
Randomisieren
Randomisierungs-Fortschritt:
100%
AD (Ges. / Faktor / Stratum):
Zentrum: Lübeck
Geschlecht: m
Geschlecht: w
Zentrum: Hamburg
Geschlecht: m
Geschlecht: w
Zentrum: Kiel
Geschlecht: m
Geschlecht: w
Zentrum: Kiel
Geschlecht: w
Hilfe vorhanden
Randomisierungs-Verfahren
Self Adjusting Design (Nordle/Brantmark)
Parameter p_element
1.0
Parameter p_spalte
1.0
Parameter p_zeile
1.0
Hilfe: Strata-Auswahlbaum
Mit Hilfe des Strata-Auswahlbaums lassen sich die Ausprägungsstufen der prognostischen Faktoren des im nächsten Schritt zu randomisierenden Patienten auswählen. Gehen Sie dazu folgendermaßen vor: Klicken Sie die zutreffende Ausprägungsstufe (z.B. "weiblich") mit der linken Maustaste an. Daraufhin öffnet sich die nächste Ebene mit den möglichen Ausprägungsstufen des nächsten prognostischen Faktors. Klicken Sie die zutreffende Ausprägungsstufe wieder mit der linken Maustaste an und fahren Sie so fort, bis die letzte Ebene erreicht ist. Der Randomisieren Button ist nun freigegeben (sofern alle anderen nötigen Einstellungen vorgenommen wurden).
Verwandte Themen:
Strata
Schliessen
möglich
RITA Version 1.06b - Randomization In Treatment Arms
Copyright © A. Ziegler & I.R. König 2004

Abbildung 2.8: Schritt ④ einer Beispielrandomisierung

In Schritt ④ können, sofern alle Eingaben in den ersten drei Schritten zulässig erfolgt sind, die einzelnen Patienten randomisiert werden. Bei stratifizierten Verfahren erfolgt dies immer einzeln, da für jeden Patienten die zutreffenden Ausprägungsstufen selektiert werden müssen. Im vorliegenden Beispiel wurden fünf Patienten schrittweise randomisiert. Es wurde zudem die RITA-Hilfe für den Strata-Auswahlbaum aufgerufen. Dort ist nachzulesen, wie die Selektierung der zutreffenden Ausprägungsstufen durchgeführt werden muß, damit der Randomisierungsbutton freigegeben wird.

Schritt 5 (Beispielrandomisierung mit RITA)

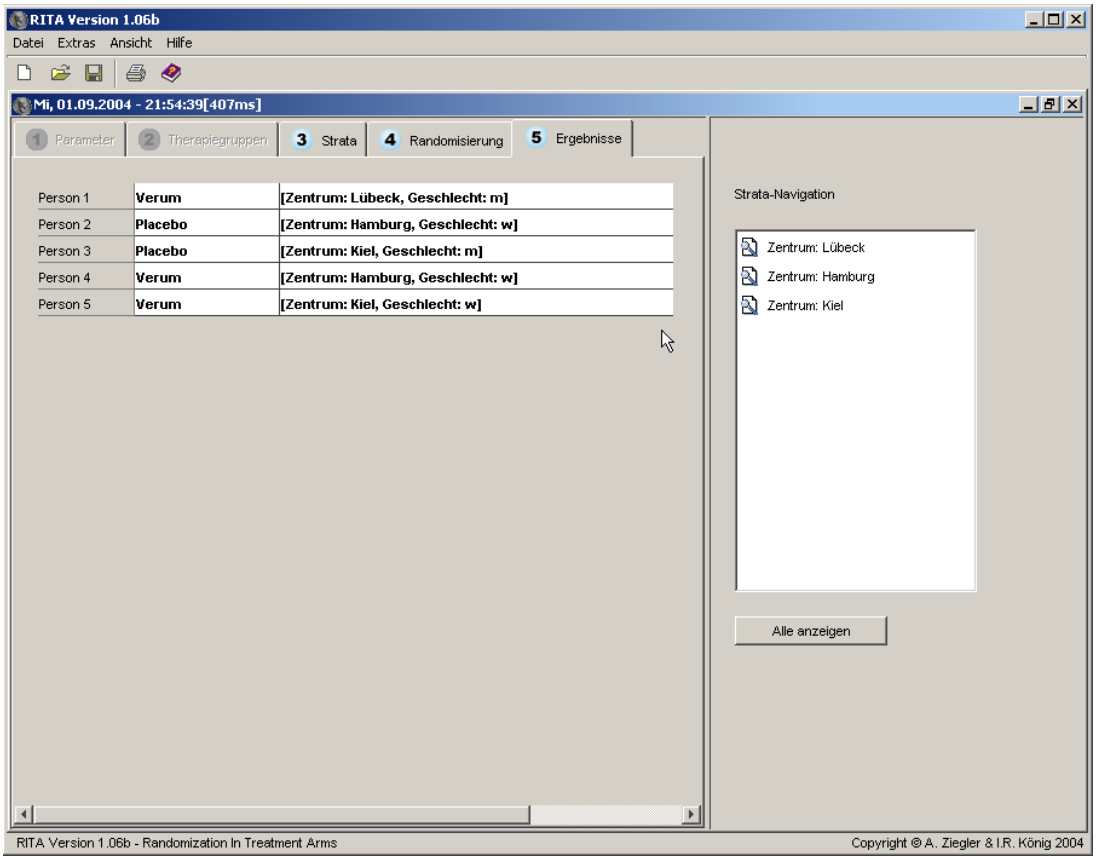

RITA Version 1.06b
Datei Extras Ansicht Hilfe
Mi, 01.09.2004 - 21:54:39[407ms]
1 Parameter
2 Therapiegruppen
3 Strata
4 Randomisierung
5 Ergebnisse
Person 1 Verum [Zentrum: Lübeck, Geschlecht: m]
Person 2 Placebo [Zentrum: Hamburg, Geschlecht: w]
Person 3 Placebo [Zentrum: Kiel, Geschlecht: m]
Person 4 Verum [Zentrum: Hamburg, Geschlecht: w]
Person 5 Verum [Zentrum: Kiel, Geschlecht: w]
Strata-Navigation
Zentrum: Lübeck
Zentrum: Hamburg
Zentrum: Kiel
Alle anzeigen
RITA Version 1.06b - Randomization In Treatment Arms
Copyright © A. Ziegler & I.R. König 2004

Abbildung 2.9: Schritt ⑤ einer Beispielrandomisierung

In Schritt ⑤ können die Randomisierungsergebnisse betrachtet werden. Bei stratifizierten Verfahren kann die Anzeige der Ergebnisse mit Hilfe der *Strata-Navigation* auf bestimmte Strata beschränkt werden (das kann insbesondere bei großen Fallzahlen nützlich sein). Weiterhin besteht hier (über die Menu-Leiste) die Möglichkeit, die Ergebnisse auszudrucken oder zu exportieren. Ein Beispielausdruck ist in Abbildung 2.10 zu sehen

RITA Ergebnisse *- 1 -* *1. September 2004 22:00*

Randomisierungsparameter:

Benutzer:	pahlke (RITA) / pahlke (System)
Programmversion:	RITA Version 1.06
Randomisierungsverfahren:	Self Adjusting Design (Nordle/Brantmark)
Parameter 1:	p_element: 1.0
Parameter 2:	p_spalte: 1.0
Parameter 3:	p_zeile: 1.0
Parameter 4:	p_matrix: 1.0
Zufallszahlen-Generator:	MersenneTwister
Seed-Generator:	generieren (Pseudo-Seed)
Seed:	-1783299693
Therapiegruppe 1:	Verum
Therapiegruppe 2:	Placebo
Prognostischer Faktor 1:	Zentrum: Lübeck, Hamburg, Kiel (*)
Prognostischer Faktor 2:	Geschlecht: m, w
Anzahl Personen:	5
Absolute Differenz:	1

(*) wichtiger Faktor

Therapiegruppenzuweisungen:

Person 1:	Verum	[Zentrum: Lübeck, Geschlecht: m]
Person 2:	Placebo	[Zentrum: Hamburg, Geschlecht: w]
Person 3:	Placebo	[Zentrum: Kiel, Geschlecht: m]
Person 4:	Verum	[Zentrum: Hamburg, Geschlecht: w]
Person 5:	Verum	[Zentrum: Kiel, Geschlecht: w]

Generiert mit RITA - Copyright © A. Ziegler & I.R. König 2003

Abbildung 2.10: Beispiel für einen Ergebnisausdruck

2.3 Durchführung von Simulationen

In diesem Abschnitt soll die Durchführung von Simulationen anschaulich beschrieben werden. Bevor eine Simulation gestartet werden kann, muß der in RITA integrierte Simulator konfiguriert werden. Dabei können grundsätzlich mehrere Simulationen direkt hintereinander durchgeführt werden. Die Ergebnisse werden gegebenenfalls zusammen präsentiert (zum Beispiel in einem Diagramm), um sie besser vergleichen zu können. Die einzelnen Simulationen sind dann Teil einer Simulationenreihe.

Für jede Simulation müssen dem Simulator folgende Informationen mitgeteilt werden:

- Das Randomisierungsverfahren,
- der Zufallszahlengenerator,
- der Seedgenerator,
- die Parameter des Randomisierungsverfahrens,
- die Anzahl der Therapiegruppen,
- die prognostischen Faktoren und ihre Ausprägungsstufen,
- die Anzahl der zu randomisierenden Personen (pro Simulation) und
- die Anzahl der Replikationen (Anzahl der Simulationswiederholungen).

Ist die Simulation vollständig konfiguriert, dann kann sie einer Simulationenreihe hinzugefügt werden (siehe Abbildung 2.11).

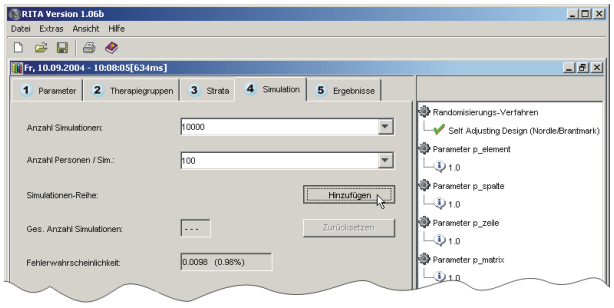


Abbildung 2.11: Simulation zu einer Simulationenreihe hinzufügen

In RITA gibt es zwei Möglichkeiten, den integrierten Simulator zu konfigurieren. Zum einen kann eine Simulation genau so wie eine normale Randomisierung konfiguriert werden (5-Schritt-Bedienung). Diese Art der Konfiguration ist bei großen Mengen an durchzuführenden Simulationen aber sehr zeitaufwendig. Daher besteht alternativ die Möglichkeit, eine Simulationenreihe mit beliebig vielen Simulationen in einer Textdatei, die mit dem Kürzel „.simul“ enden muß, zu definieren. Diese kann dann von RITA ausgelesen werden. Die Befehle in dieser Datei müssen eine spezielle Formatierung aufweisen (siehe Abbildung 2.12). Um eine zulässig formatierte Vorlage-Datei zu erhalten, wird empfohlen, eine Simulation auf herkömmliche (interaktive) Weise zu konfigurieren und diese dann abzuspeichern. Die Datei kann dann mit einem beliebigen Text-Editor editiert werden. In der Datei sind die einzelnen Konfigurationspunkte kurz beschrieben. Das gewünschte Randomisierungsverfahren wird beispielsweise über eine eindeutige Nummer (siehe Tabelle 2.1) definiert. Nachdem die simul-Datei gespeichert wurde, kann sie über die Menu-Leiste (*Datei → Simulation öffnen*) geöffnet werden (siehe Abbildungen 2.13 und 2.14). Die Konfigurationen der verschiedenen Simulationen werden hier nicht nocheinmal angezeigt, da sie aus der Datei hervorgehen. Zum Starten des Simulationsvorgangs muß der Benutzer zum Punkt ⑤ *Ergebnisse* wechseln und den *Start*-Button anklicken. Dann öffnet sich ein kleines Informationsfenster, das den Simulationsfortschritt und die voraussichtliche Dauer der Simulation anzeigt (siehe Abbildung 2.15). Die Ergebnisse der Simulationenreihe werden schließlich in einem Diagramm dargstellt (siehe Abbildung 2.16). Es kann nun zwischen den Darstellungsarten

- *Gesamt* (Balanceverhalten innerhalb der gesamten Patientenmenge),
- *Faktor* (Balanceverhalten innerhalb der prognostischen Faktoren),
- *Stratum* (Balanceverhalten innerhalb der Strata) und
- *AD-Anteil/n* (relativer Anteil der absoluten Differenz an der Fallzahl n)

gewechselt werden. Auf Wunsch können die verschiedenen Diagramme aus RITA heraus als Bild-Dateien im Jpeg-Format gespeichert werden. Es besteht aber auch die Möglichkeit, die Ergebnisdatensätze mit einem Fremdprogramm weiterzuverarbeiten. Bei jeder Simulation werden nämlich alle Daten in einer Textdatei gespeichert. Um diese Dateien verwenden zu können, muß man sich in das RITA-Hauptverzeichnis begeben (zum Beispiel C:\programme\rita) und dort im Unterverzeichnis *data* zum Verzeichnis *simulations* wechseln (man befindet sich dann zum Beispiel im Verzeichnis C:\programme\rita\data\simulations). In diesem Verzeichnis wird für jede neue Simulationenreihe ein neues Verzeichnis angelegt, in dem dann die

Abbildung 2.12: Beispiel simul-Datei

Ergebnis-Textdateien abgespeichert werden. In den Dateien werden alle relevanten Informationen abgespeichert. So zum Beispiel die Konfiguration (siehe Abbildung 2.17, ①), die Darstellungsart der Daten (siehe Abbildung 2.17, ②) und die Daten selber (siehe Abbildung 2.17, ③).

Verfahren	Nummer
Vollständige Randomisierung	0
Biased Coin Design BCD(p) von Efron	1
Urnen Design von Wei	2
Permutierte Blockrandomisierung PBR(B)	3
PBR(B) innerhalb von Strata	4
Self Adjusting Design von Nordle und Brantmark	5
Minimierung von Pocock und Simon	6
Minimierung von Taves	7

Tabelle 2.1: Nummern der Randomisierungsverfahren

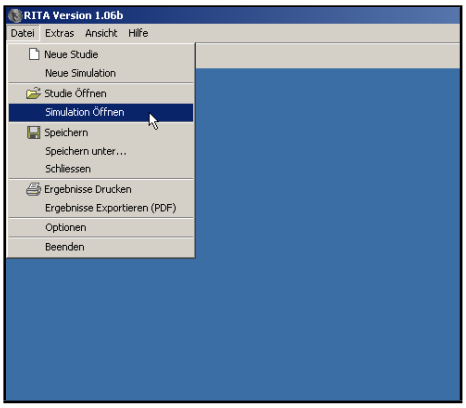


Abbildung 2.13: Simulationsdatei öffnen (Schritt 1)

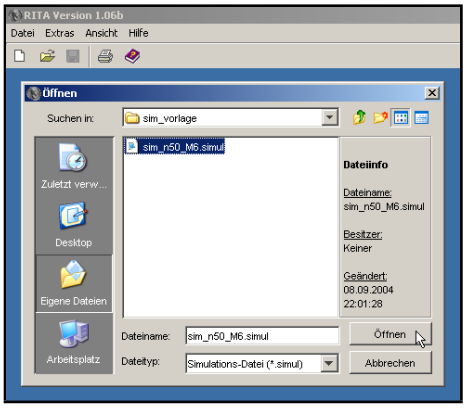


Abbildung 2.14: Simulationsdatei öffnen (Schritt 2)

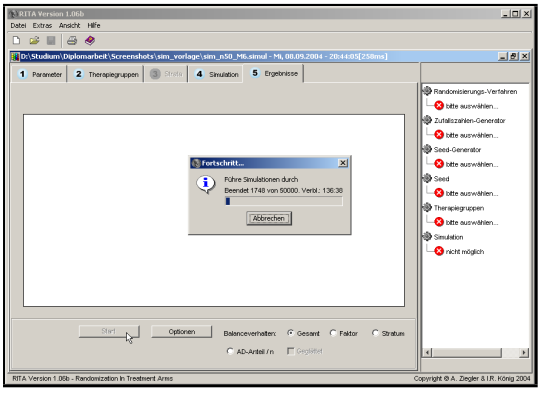


Abbildung 2.15: Simulation starten

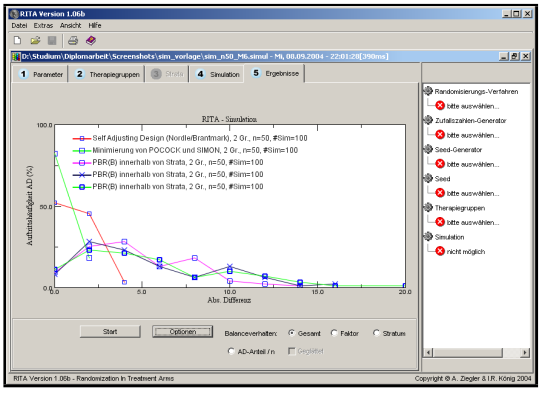


Abbildung 2.16: Simulationsergebnisse

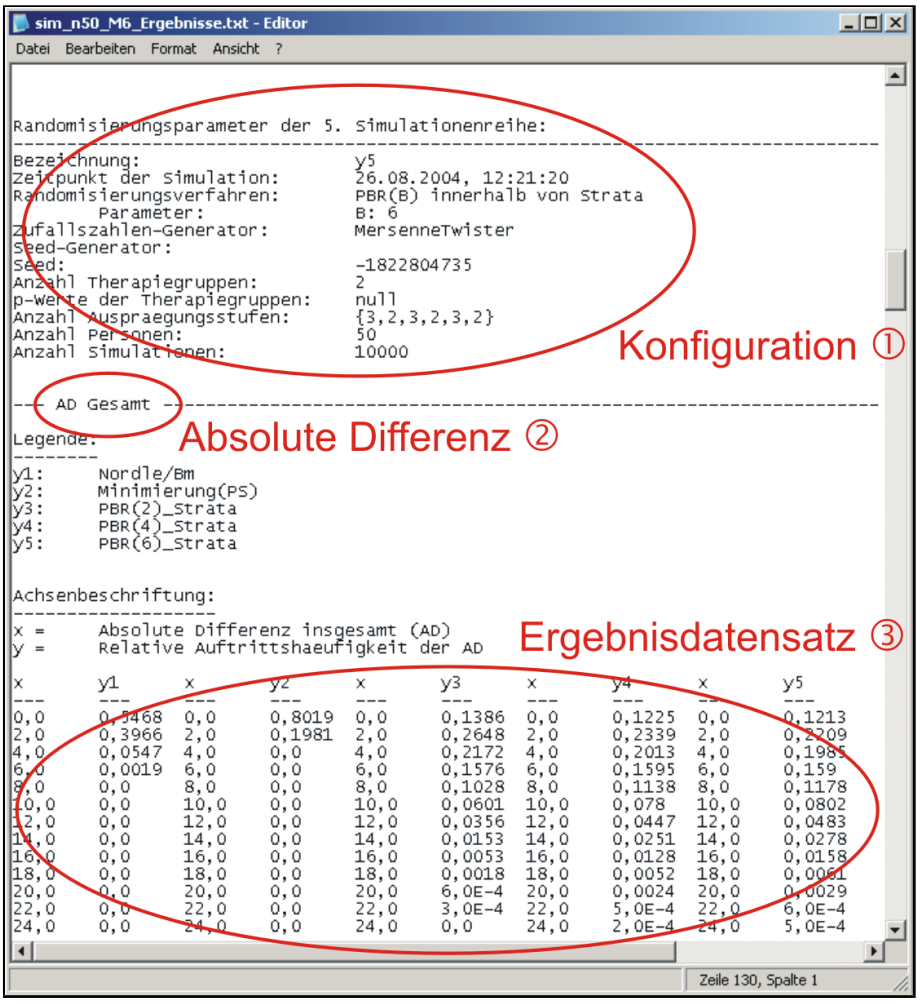
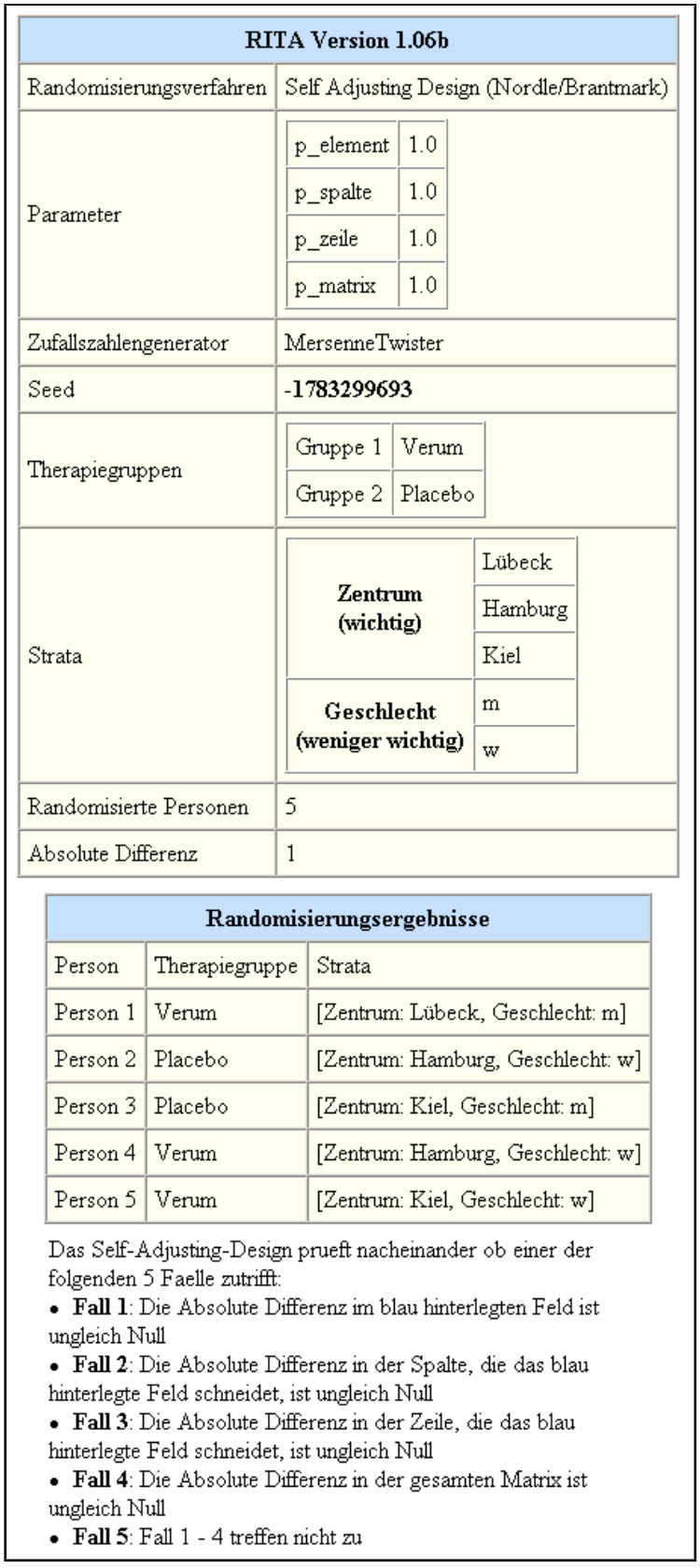

sim_n50_M6_Ergebnisse.txt - Editor
Datei Bearbeiten Format Ansicht ?
Randomisierungsparameter der 5. Simulationenreihe:
Bezeichnung: y5
Zeitpunkt der Simulation: 26.08.2004, 12:21:20
Randomisierungsverfahren: PBR(B) innerhalb von Strata
Parameter: B: 6
Zufallszahlen-Generator: MersenneTwister
Seed-Generator:
Seed: -1822804735
Anzahl Therapiegruppen: 2
p-Werte der Therapiegruppen: null
Anzahl Auspraegungsstufen: {3,2,3,2,3,2}
Anzahl Personen: 50
Anzahl Simulationen: 10000
Konfiguration ①
--- AD Gesamt ---
Absolute Differenz ②
Legende:
y1: Nordle/Bm
y2: Minimierung(PS)
y3: PBR(2)_Strata
y4: PBR(4)_Strata
y5: PBR(6)_Strata
Achsenbeschriftung:
x = Absolute Differenz insgesamt (AD)
y = Relative Auftrittshaeufigkeit der AD
Ergebnisdatensatz ③
x y1 x y2 x y3 x y4 x y5
0,0 0,3468 0,0 0,8019 0,0 0,1386 0,0 0,1225 0,0 0,1213
2,0 0,3966 2,0 0,1981 2,0 0,2648 2,0 0,2339 2,0 0,2209
4,0 0,0547 4,0 0,0 4,0 0,2172 4,0 0,2013 4,0 0,1985
6,0 0,0019 6,0 0,0 6,0 0,1576 6,0 0,1595 6,0 0,159
8,0 0,0 8,0 0,0 8,0 0,1028 8,0 0,1138 8,0 0,1178
10,0 0,0 10,0 0,0 10,0 0,0601 10,0 0,078 10,0 0,0802
12,0 0,0 12,0 0,0 12,0 0,0356 12,0 0,0447 12,0 0,0483
14,0 0,0 14,0 0,0 14,0 0,0153 14,0 0,0251 14,0 0,0278
16,0 0,0 16,0 0,0 16,0 0,0053 16,0 0,0128 16,0 0,0158
18,0 0,0 18,0 0,0 18,0 0,0018 18,0 0,0052 18,0 0,0081
20,0 0,0 20,0 0,0 20,0 6,0E-4 20,0 0,0024 20,0 0,0029
22,0 0,0 22,0 0,0 22,0 3,0E-4 22,0 5,0E-4 22,0 6,0E-4
24,0 0,0 24,0 0,0 24,0 0,0 24,0 2,0E-4 24,0 5,0E-4
Zeile 130, Spalte 1

Abbildung 2.17: Beispiel einer Simulationsergebnis-Datei

2.4 Ergebnisse überprüfen

RITA bietet dem Benutzer während oder nach einem Randomisierungsprozeß die Möglichkeit, alle Ergebnisse auf Korrektheit zu überprüfen. Voraussetzung ist, daß sich der überprüfende Benutzer das nötige theoretische Wissen zu den verschiedenen Randomisierungsverfahren angeeignet hat (beispielsweise durch Lesen des Abschnitts **??** der vorliegenden Arbeit). Die Überprüfung wird dadurch ermöglicht, daß jeder Randomisierungsschritt zusammen mit den mathematischen Informationen, die die Zuteilung einwandfrei begründen, laufend protokolliert wird. Auf Benutzerwunsch werden diese Informationen in einer Html-Datei zur Verfügung gestellt. Die visuelle Darstellung der mathematischen Hintergründe versucht dabei eine deutliche Verbindung zu den theoretischen Beschreibungen der Randomisierungsverfahren in Abschnitt **??** zu ziehen.
Auf den beiden folgenden Seiten soll eine derartige Prüfdatei auszugsweise gezeigt werden. In Abbildung 2.18 ist der Kopf dieser Beispieldatei zu sehen. Es sind dort zunächst alle Daten zur Konfiguration aufgeführt. Darunter sind die Ergebnisse (ohne zusätzliche Informationen) zu sehen. Bis hierhin entsprechen die Informationen in etwa denen einer normalen Ergebnisausgabe von RITA, wie man sie beispielsweise bei einem Ausdruck erhält. Darunter sind im gegebenen Beispiel einige wichtige theoretische Hintergründe zur Funktionsweise des Randomisierungsverfahrens stichpunktartig aufgeführt. In Abbildung 2.19 ist die mathematische Begründung für die Zuteilung des ersten Patienten zu sehen. Da es sich beim verwendeten Randomisierungsverfahren um das Self Adjusting Design handelt, ist eine Randomisierungsmatrix zu sehen, in der das zutreffende Feld des ersten Patienten blau hinterlegt ist. Das unten in der Abbildung aufgeführte Ergebnis (Zuweisung auf Therapiegruppe 0) ist in der Matrix schon berücksichtigt. Begründet wird die Zuweisung dadurch, daß aufgrund des vorliegenden *Fall 5* vollständig randomisiert wurde und die Zufallszahl mit einem Wert von *-513521415* im Intervall [*-2147483648 , -1*] $\left(= \left[-\frac{1}{2} \cdot 2^{32}, -1\right]\right)$ lag, welches der Therapiegruppe 0 zugeordnet war.
Analog läßt sich das Ergebnis des fünften Patienten in Abbildung 2.20 überprüfen. Dort liegt *Fall 2* vor, woraus eine Zuweisung mit einhundertprozentiger Wahrscheinlichkeit resultiert, da der entsprechende p-Wert gleich Eins gewählt wurde.



RITA Version 1.06b

Randomisierungsverfahren	Self Adjusting Design (Nordle/Brantmark)
Parameter	p_element 1.0 p_spalte 1.0 p_zeile 1.0 p_matrix 1.0
Zufallszahlengenerator	MersenneTwister
Seed	**-1783299693**
Therapiegruppen	Gruppe 1 Verum Gruppe 2 Placebo
Strata	**Zentrum (wichtig)**: Lübeck, Hamburg, Kiel **Geschlecht (weniger wichtig)**: m, w
Randomisierte Personen	5
Absolute Differenz	1

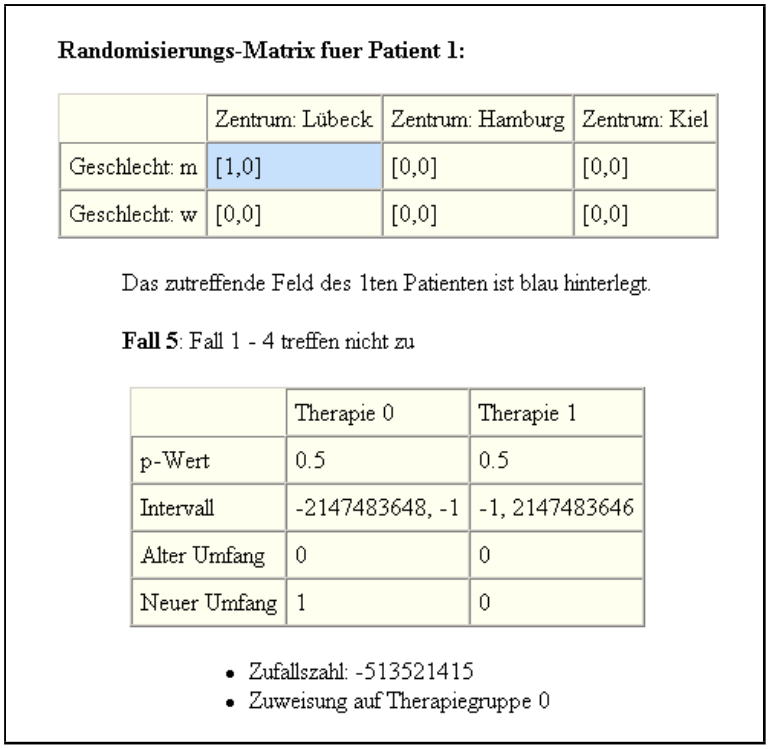
Randomisierungsergebnisse

Person	Therapiegruppe	Strata
Person 1	Verum	[Zentrum: Lübeck, Geschlecht: m]
Person 2	Placebo	[Zentrum: Hamburg, Geschlecht: w]
Person 3	Placebo	[Zentrum: Kiel, Geschlecht: m]
Person 4	Verum	[Zentrum: Hamburg, Geschlecht: w]
Person 5	Verum	[Zentrum: Kiel, Geschlecht: w]

Das Self-Adjusting-Design prueft nacheinander ob einer der folgenden 5 Faelle zutrifft:

- **Fall 1**: Die Absolute Differenz im blau hinterlegten Feld ist ungleich Null
- **Fall 2**: Die Absolute Differenz in der Spalte, die das blau hinterlegte Feld schneidet, ist ungleich Null
- **Fall 3**: Die Absolute Differenz in der Zeile, die das blau hinterlegte Feld schneidet, ist ungleich Null
- **Fall 4**: Die Absolute Differenz in der gesamten Matrix ist ungleich Null
- **Fall 5**: Fall 1 - 4 treffen nicht zu

Abbildung 2.18: Beispiel für eine Ergebnisüberprüfung ①



Randomisierungs-Matrix fuer Patient 1:

	Zentrum: Lübeck	Zentrum: Hamburg	Zentrum: Kiel
Geschlecht: m	[1,0]	[0,0]	[0,0]
Geschlecht: w	[0,0]	[0,0]	[0,0]

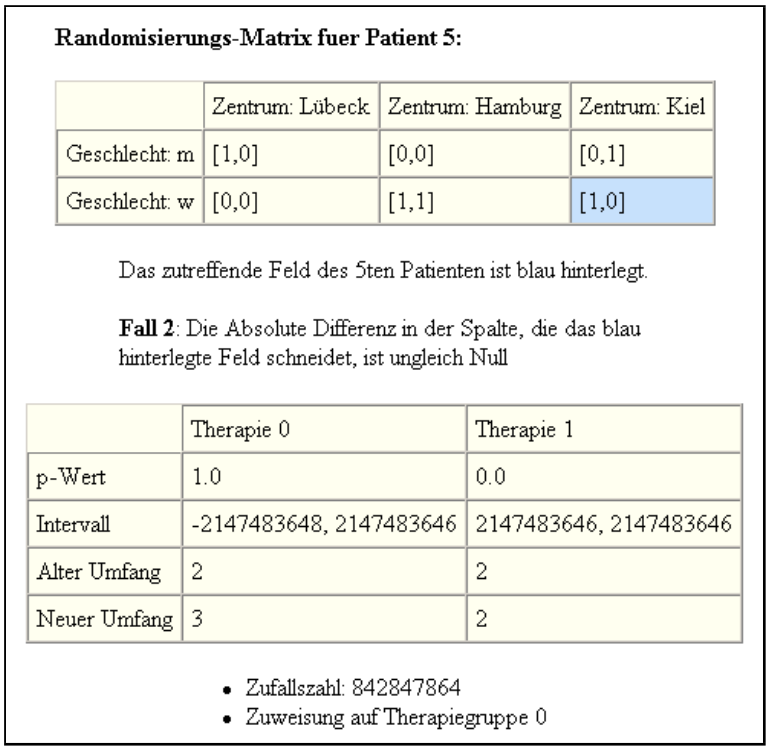
Das zutreffende Feld des 1ten Patienten ist blau hinterlegt.

Fall 5: Fall 1 - 4 treffen nicht zu

	Therapie 0	Therapie 1
p-Wert	0.5	0.5
Intervall	-2147483648, -1	-1, 2147483646
Alter Umfang	0	0
Neuer Umfang	1	0

- Zufallszahl: -513521415
- Zuweisung auf Therapiegruppe 0

Abbildung 2.19: Beispiel für eine Ergebnisüberprüfung ②



Randomisierungs-Matrix fuer Patient 5:

	Zentrum: Lübeck	Zentrum: Hamburg	Zentrum: Kiel
Geschlecht: m	[1,0]	[0,0]	[0,1]
Geschlecht: w	[0,0]	[1,1]	[1,0]

Das zutreffende Feld des 5ten Patienten ist blau hinterlegt.

Fall 2: Die Absolute Differenz in der Spalte, die das blau hinterlegte Feld schneidet, ist ungleich Null

	Therapie 0	Therapie 1
p-Wert	1.0	0.0
Intervall	-2147483648, 2147483646	2147483646, 2147483646
Alter Umfang	2	2
Neuer Umfang	3	2

- Zufallszahl: 842847864
- Zuweisung auf Therapiegruppe 0

Abbildung 2.20: Beispiel für eine Ergebnisüberprüfung ③

2.5 Anleitung zur verteilten Randomisierung im Netzwerk

Problem

Es soll mit verschiedenen Rechnern, die Zugriff auf ein gemeinsames Netzlaufwerk haben, eine Studie randomisiert werden. Das bedeutet,

- RITA soll auf zwei oder mehr Rechnern installiert und betrieben werden,
- die Computer sind über ein Netzwerk miteinander verbunden und
- von jedem PC aus soll an derselben Studie weiter randomisiert werden.

Lösung

RITA ist bisher noch nicht Netzwerkfähig. Das Problem lässt sich aber lösen, indem Sie folgende Schritte durchführen:

1. Installieren Sie auf jedem PC, mit dem randomisiert werden soll, eine lizenzierte RITA-Version.

2. Richten Sie ein Netzlaufwerk ein. Klicken Sie dazu mit der rechten Maustaste auf Netzwerkumgebung und im erscheinenden Popup-Menu mit der linken Maustaste auf „Netzlaufwerk verbinden...“. Geben Sie dann einen geeigneten Buchstaben für das Laufwerk (z.B. X) und den Pfad zum Randomisierungs-Verzeichnis auf dem Server ein (Hinweis: Das Verzeichnis muss vorher auf dem Server angelegt werden).

3. Starten Sie RITA und definieren Sie den Standard-Speicherordner für Studien und Simulationen. Klicken Sie dazu im Menü auf „Datei → Optionen“ und wählen Sie jeweils das im zweiten Schritt eingerichtete Netzlaufwerk aus. Es wird empfohlen, für Studien und Simulationen unterschiedliche Ordner zu verwenden (siehe Abb. 2.21).

4. Wenn längere Zeit an ein und derselben Studie weiter randomisiert wird, empfiehlt es sich, die Option „Bei Programmstart letzte Studie öffnen“ mit einem Häkchen zu versehen (siehe Abb. 1).

5. WICHTIG: Damit alle installierten RITA-Versionen ein und dieselbe Datei öffnen können, ist es zwingend erforderlich, dass die Benutzeranmeldung überall mit den gleichen Login-Daten (Benutzername und Passwort) erfolgt.

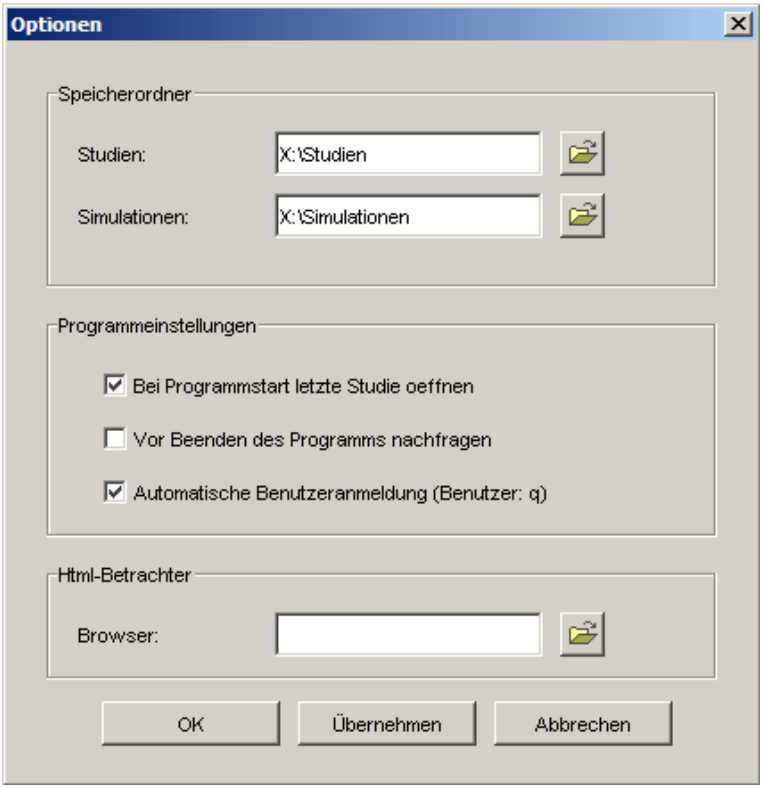


Abbildung 2.21: RITA Optionen

Randomisierung

Für die verteilte Randomisierung im Netzwerk gehen Sie bitte wie folgt vor:

1. Legen Sie mit einer der installierten RITA-Versionen eine neue Studie an, indem Sie im Menü auf „Datei → Neue Studie“ klicken.

2. Konfigurieren Sie die Studie nach Ihren Bedürfnissen.

3. Speichern Sie die Studie auf dem Netzlaufwerk ab. Klicken Sie dazu im Menü auf „Datei → Speichern unter...“ und wählen Sie das Netzlaufwerk aus (z.B. X:\Studien). Vergeben Sie für die Studie einen aussagekräftigen Namen (z.B. „Netzrandomisierung-Lübeck-01-2006“)

4. Führen Sie bei Bedarf Randomisierungsschritte durch und speichern Sie die Studie anschließend („Datei → Speichern“).

5. Wenn diese Studie an einem anderen PC weiter randomisiert werden soll, muss die Studie zuerst geschlossen werden. Nach dem Schließen kann die Datei an einem beliebigen PC im Netz geöffnet werden. Klicken Sie dazu im Menü auf „Datei → Studie Öffnen“ und wählen Sie die Datei aus (z.B. X:\Studien\Netzrandomisierung-Lübeck-01-2006).

ACHTUNG! Unbedingt beachten!

RITA prüft bisher beim Start nicht, ob eine Datei bereits an anderer Stelle geöffnet wurde. Prüfen Sie daher vor dem Öffnen einer Datei immer, ob diese nicht bereits von einem anderen Benutzer geöffnet wurde.

2.6 Anleitung zur Randomisierung mit bestmöglichem Schutz gegen Vorhersage zukünftiger Randomisierungsergebnisse

Problem

Es soll eine Studie angelegt werden, die bei der Randomisierung bestmöglich gegen Vorhersagbarkeit geschützt ist. Mit bestimmten Einstellungen ist der Mehrbenutzermodus von RITA hervorragend für diese Aufgabe geeignet. Wie RITA zu konfigurieren ist, soll in dieser Anleitung beschrieben werden.

Lösung

Für den Benutzer, der die Randomisierung durchführen soll, im folgenden Dokumentar genannt, muss ein Benutzerkonto mit bestimmten Rechten angelegt werden bzw. ein bestehendes Konto mit geeigneten Rechten versehen werden. Loggen Sie sich dazu mit einem Benutzer ein, der das Recht „Benutzer verwalten“ besitzt und öffnen Sie das entsprechende Fenster durch Klick auf

- „Extras → Benutzer → Neuen Benutzer anlegen“ bzw.
- „Extras → Benutzer → Benutzer verwalten“.

Definieren Sie dann die Rechte entsprechend der Abbildung 2.22.

Der zweite wichtige Schritt neben dem Anlegen eines geeigneten Benutzerkontos ist die Vorbereitung der Studie. Damit Informationen wie zum Beispiel der Seed dem Dokumentar verborgen bleiben, erstellen Sie bitte wie gewohnt eine neue Studie und konfigurieren diese nach Ihren Bedürfnissen. Speichern Sie die Studie zum Schluss unter einem geeigneten Namen ab. Wenn die Studie nun vom Dokumentar geöffnet wird, greifen die eingeschränkten Rechte, d.h. beispielsweise der Seed ist dann nicht sichtbar. Um den Seed sichtbar zu machen, müssen erst die Rechte des Dokumentars mit einem anderen Benutzerkonto, welches das Recht „Benutzer verwalten“ besitzt, geändert werden.

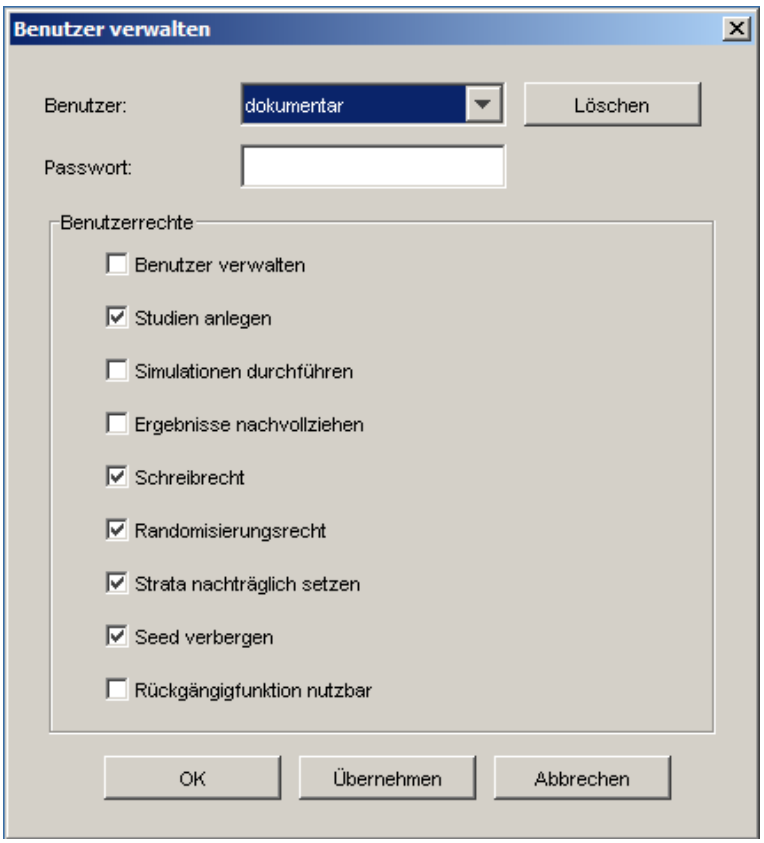


Abbildung 2.22: RITA Optionen

Abbildungsverzeichnis

1.1 Beispiel für eine Hierarchie der Evidenz [PA99] 6

2.1 Menu-Struktur von RITA 10
2.2 Screenshot von RITA: Beispiel themenorientierte Hilfe 12
2.3 Screenshot von RITA: Beispiel Parametereingabe 13
2.4 Ausgangspunkt einer Beispielrandomisierung 15
2.5 Schritt ① einer Beispielrandomisierung 16
2.6 Schritt ② einer Beispielrandomisierung 17
2.7 Schritt ③ einer Beispielrandomisierung 18
2.8 Schritt ④ einer Beispielrandomisierung 19
2.9 Schritt ⑤ einer Beispielrandomisierung 20
2.10 Beispiel für einen Ergebnisausdruck 21
2.11 Simulation zu einer Simulationenreihe hinzufügen 22
2.12 Beispiel simul-Datei 24
2.13 Simulationsdatei öffnen (Schritt 1) 25
2.14 Simulationsdatei öffnen (Schritt 2) 25
2.15 Simulation starten 25
2.16 Simulationsergebnisse 25
2.17 Beispiel einer Simulationsergebnis-Datei 26
2.18 Beispiel für eine Ergebnisüberprüfung ① 28
2.19 Beispiel für eine Ergebnisüberprüfung ② 29
2.20 Beispiel für eine Ergebnisüberprüfung ③ 29
2.21 RITA Optionen 31
2.22 RITA Optionen 34

Tabellenverzeichnis

1.1 Evidenzlevel für Therapiestudien 6

2.1 Simulatorkonfiguration: Nummern der Randomisierungsverfahren 25

B.1 SOP I: Vollständige Randomisierung 44
B.2 SOP II: Biased Coin Design BCD(p) von Efron 45
B.3 SOP III: Urnenmodell UD(w, α, β) von WEI 46
B.4 SOP IV: Permutierte Blockrandomisierung PBR(B) 47
B.5 SOP V: PBR(B) innerhalb von Strata 48
B.6 Fortsetzung SOP V: PBR(B) innerhalb von Strata 49
B.7 SOP VI: Self Adjusting Design (Nordle/Brantmark) 50
B.8 Fortsetzung SOP VI: Self Adjusting Design (Nordle/Brantmark) 51
B.9 SOP VII: Minimierung von POCOCK und SIMON 52
B.10 Fortsetzung SOP VII: Minimierung von POCOCK und SIMON 53
B.11 SOP VIII: Minimierung von TAVES 54
B.12 Fortsetzung SOP VIII: Minimierung von TAVES 55

RITA Benutzerhandbuch. Copyright © 2004–2006 A. Ziegler & I.R. König

Literaturverzeichnis

[BDH+96] H. BENDER, R. DIETRICH, H. HAMBLOCH, O. HENNING, K.-H. MENGES, and D. SPINGAT. Apv-richtlinie „computergestützte systeme“ basierend auf dem annex 11 zum eu-gmp-leitfaden. 1996.

[BEN01] R. BENDER. Statistische Grundlagen: Studienplanung (Vorlesungsskript). 2001.

[CPM96] CPMP/ICH/135/95. Guideline for good clinical practice. Guideline, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - Human Medicines Evaluation Unit, http://www.eudra.org/humandocs/humans/ich.htm, 1996.

[LEH04] W. LEHMACHER. *Methodik klinischer Studien*. Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln, Köln, 2004.

[LEV98] LEVELS OF EVIDENCE, CENTER OF EVIDENCE-BASED MEDICINE, OXFORD. http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/levels.html. 1998.

[LMZB02] T. M. LEHMANN and E. MEYER ZU BEXTEN. *Handbuch der Medizinischen Informatik*. Hanser Verlag, München Wien, 2002.

[PA99] M. PERLET and G. ANTES. *Evidenz-basierte Medizin. Wissenschaft im Praxisalltag*. MMV Medizin Verlag, München, 1999.

[PKZ04] F. PAHLKE, I. R. KÖNIG, and A. ZIEGLER. Randomization In Treatment Arms (RITA): Ein Randomisierungs-Programm für klinische Studien. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie*, 35:1–22, 2004.

[SRBR96] D. L. SACKETT, W. ROSENBERG, HAYNES R. B., and W. S. RI-

CHARDSON. Evidence-based medicine - what it is and hat it isn't. *British Medical Journal*, 312:71–72, 1996.

A Die beiliegende CD

Inhalt der CD

- Benutzerhandbuch (PDF)
- Literatur (PDF)
- RITA Setup Programm für Windows®

B Standard Operating Procedures

In der APV-Richtlinie „Computergestützte Systeme“ basierend auf dem Annex 11 zum EU-GMP-Leitfaden [BDH+96] heißt es in Bezug auf das Lebenszyklusmodell: „Für alle Phasen und alle phasenübergreifenden Aktivitäten sollten Arbeitsvorschriften (SOPs) vorhanden sein, die die Aktivitäten in einem für Fachleute verständlichen und ausreichenden Detaillierungsgrad beschreiben.“ Daher wurden für die Validierung von RITA Standard-Arbeitsanweisungen (Standard Operating Procedures, kurz SOPs) erstellt, die eine Schritt-für-Schritt-Anleitung geben, mit deren Hilfe der Benutzer sicherstellen kann, daß RITA auf der eingesetzten Plattform die vorgesehenen Ergebnisse liefert.

Mit Hilfe dieser SOPs wurde RITA auf unterschiedlichen Platformen erfolgreich getestet. So führten beispielsweise Testrandomisierungen, die strikt nach diesen Standard-Arbeitsanweisungen auf unterschiedlichen Rechnersystemen durchgeführt wurden, unter

- Microsoft® Windows® 98 SE
- Microsoft® Windows® XP Professional
- SuSE LINUX Professional 8.2

zu identischen Ergebnissen.

SOP I: Standard-Arbeitsanweisung zur Validierung von RITA	
Ziel der SOP	Sicherstellung, daß das Verfahren *Vollständige Randomisierung* auf der eingesetzten Platform die vorgesehenen Ergebnisse liefert.
Anweisungen	**1.** Erstellen Sie eine neue Studie [Datei → Neue Studie]. Sie befinden sich anschließend im Eingabefeld ① *Parameter*. **2.** Wählen Sie das Randomisierungsverfahren *Vollständige Randomisierung*. **3.** Wählen Sie den Zufallszahlengenerator *Mersenne Twister*. **4.** Wählen Sie Seed *Vorhanden*. **5.** Geben Sie in das Eingabefeld den Seed *2069326741* ein und drücken Sie den ✔-Button. **6.** Wählen Sie ② *Therapiegruppen*. **7.** Geben Sie bei *Gruppe 1* den Namen *A* ein. **8.** Geben Sie bei *Gruppe 2* den Namen *B* ein. **9.** Drücken Sie den *Übernehmen*-Button. **10.** Wählen Sie ④ *Randomisierung*. **11.** Geben Sie bei *Anzahl Personen* die Zahl *50* ein. **12.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **13.** Es erscheint ein Hinweis-Fenster. Drücken Sie den *OK*-Button. **14.** Wählen Sie ⑤ *Ergebnisse*.
Überprüfung	Vergleichen Sie die Ergebnisse mit den Tabellen I und II. Wenn die Werte übereinstimmen, wurde das Verfahren im Sinne der Zielsetzung verifiziert.
Tabelle I	Person 01: B Person 02: B Person 03: A Person 04: A Person 05: B
Tabelle II	Person 40: B Person 41: A Person 42: A Person 43: A Person 44: B Person 45: A Person 46: A Person 47: B Person 48: A Person 49: B

Tabelle B.1: SOP I: Vollständige Randomisierung

SOP II: Standard-Arbeitsanweisung zur Validierung von RITA	
Ziel der SOP	Sicherstellung, daß das Verfahren *Biased Coin Design BCD(p) von Efron* auf der eingesetzten Platform die vorgesehenen Ergebnisse liefert.
Anweisungen	**1.** Erstellen Sie eine neue Studie [Datei → Neue Studie]. Sie befinden sich anschließend im Eingabefeld ① *Parameter*. **2.** Wählen Sie das Randomisierungsverfahren *Biased Coin Design BCD(p) von Efron*. **3.** Geben Sie bei *Parameter p* den Wert *2/3* ein. **4.** Wählen Sie den Zufallszahlengenerator *Mersenne Twister*. **5.** Wählen Sie Seed *Vorhanden*. **6.** Geben Sie in das Eingabefeld den Seed *1302365110* ein und drücken Sie den ✔-Button. **7.** Wählen Sie ② *Therapiegruppen*. **8.** Geben Sie bei *Gruppe 1* den Namen *A* ein. **9.** Geben Sie bei *Gruppe 2* den Namen *B* ein. **10.** Drücken Sie den *Übernehmen*-Button. **11.** Wählen Sie ④ *Randomisierung*. **12.** Geben Sie bei *Anzahl Personen* die Zahl *50* ein. **13.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **14.** Es erscheint ein Hinweis-Fenster. Drücken Sie den *OK*-Button. **15.** Wählen Sie ⑤ *Ergebnisse*.
Überprüfung	Vergleichen Sie die Ergebnisse mit den Tabellen I und II. Wenn die Werte übereinstimmen, wurde das Verfahren im Sinne der Zielsetzung verifiziert.
Tabelle I	Person 01: A Person 02: A Person 03: B Person 04: A Person 05: B
Tabelle II	Person 40: A Person 41: B Person 42: B Person 43: A Person 44: A Person 45: B Person 46: B Person 47: A Person 48: B Person 49: A

Tabelle B.2: SOP II: Biased Coin Design BCD(p) von Efron

SOP III: Standard-Arbeitsanweisung zur Validierung von RITA	
Ziel der SOP	Sicherstellung, daß das Verfahren *Urnenmodell UD(w, α, β) von WEI* auf der eingesetzten Platform die vorgesehenen Ergebnisse liefert.
Anweisungen	**1.** Erstellen Sie eine neue Studie [Datei → Neue Studie]. Sie befinden sich anschließend im Eingabefeld ① *Parameter*. **2.** Wählen Sie das Randomisierungsverfahren *Urnenmodell UD(w, α, β) von WEI*. **3.** Geben Sie bei *Parameter w* den Wert *1* ein, bei *Parameter a* den Wert *1* und bei *Parameter b* den Wert *10*. Drücken Sie dann den zugehörigen ✔-Button. **4.** Wählen Sie den Zufallszahlengenerator *Mersenne Twister*. **5.** Wählen Sie Seed *Vorhanden*. **6.** Geben Sie in das Eingabefeld den Seed *-1397160699* ein und drücken Sie den zugehörigen ✔-Button. **7.** Wählen Sie ② *Therapiegruppen*. **8.** Geben Sie bei *Gruppe 1* den Namen *A* ein. **9.** Geben Sie bei *Gruppe 2* den Namen *B* ein. **10.** Drücken Sie den *Übernehmen*-Button. **11.** Wählen Sie ④ *Randomisierung*. **12.** Geben Sie bei *Anzahl Personen* die Zahl *50* ein. **13.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **14.** Es erscheint ein Hinweis-Fenster. Drücken Sie den *OK*-Button. **15.** Wählen Sie ⑤ *Ergebnisse*.
Überprüfung	Vergleichen Sie die Ergebnisse mit den Tabellen I und II. Wenn die Werte übereinstimmen, wurde das Verfahren im Sinne der Zielsetzung verifiziert.
Tabelle I	Person 01: B Person 02: A Person 03: A Person 04: B Person 05: B
Tabelle II	Person 40: B Person 41: A Person 42: A Person 43: A Person 44: B Person 45: B Person 46: B Person 47: A Person 48: B Person 49: A

Tabelle B.3: SOP III: Urnenmodell UD(w, α, β) von WEI

SOP IV: Standard-Arbeitsanweisung zur Validierung von RITA	
Ziel der SOP	Sicherstellung, daß das Verfahren *Permutierte Blockrandomisierung PBR(B)* auf der eingesetzten Platform die vorgesehenen Ergebnisse liefert.
Anweisungen	**1.** Erstellen Sie eine neue Studie [Datei → Neue Studie]. Sie befinden sich anschließend im Eingabefeld ① *Parameter*. **2.** Wählen Sie das Randomisierungsverfahren *Permutierte Blockrandomisierung PBR(B)*. **3.** Geben Sie bei *Parameter B* den Wert *4; 6* ein. **4.** Wählen Sie den Zufallszahlengenerator *Mersenne Twister*. **5.** Wählen Sie Seed *Vorhanden*. **6.** Geben Sie in das Eingabefeld den Seed *-272911855* ein und drücken Sie den ✔-Button. **7.** Wählen Sie ② *Therapiegruppen*. **8.** Geben Sie bei *Gruppe 1* den Namen *A* ein. **9.** Geben Sie bei *Gruppe 2* den Namen *B* ein. **10.** Drücken Sie den *Übernehmen*-Button. **11.** Wählen Sie ④ *Randomisierung*. **12.** Geben Sie bei *Anzahl Personen* die Zahl *50* ein. **13.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **14.** Es erscheint ein Hinweis-Fenster. Drücken Sie den *OK*-Button. **15.** Wählen Sie ⑤ *Ergebnisse*.
Überprüfung	Vergleichen Sie die Ergebnisse mit den Tabellen I und II. Wenn die Werte übereinstimmen, wurde das Verfahren im Sinne der Zielsetzung verifiziert.
Tabelle I	Person 01: A Person 02: B Person 03: B Person 04: A Person 05: A
Tabelle II	Person 40: B Person 41: A Person 42: B Person 43: B Person 44: A Person 45: B Person 46: A Person 47: B Person 48: B Person 49: A

Tabelle B.4: SOP IV: Permutierte Blockrandomisierung PBR(B)

SOP V: Standard-Arbeitsanweisung zur Validierung von RITA	
Ziel der SOP	Sicherstellung, daß das Verfahren *PBR(B) innerhalb von Strata* auf der eingesetzten Platform die vorgesehenen Ergebnisse liefert.
Anweisungen	**1.** Erstellen Sie eine neue Studie [Datei → Neue Studie]. Sie befinden sich anschließend im Eingabefeld ① *Parameter*. **2.** Wählen Sie das Randomisierungsverfahren *PBR(B) innerhalb von Strata*. **3.** Geben Sie bei *Parameter B* den Wert *4; 6* ein. **4.** Wählen Sie den Zufallszahlengenerator *Mersenne Twister*. **5.** Wählen Sie Seed *Vorhanden*. **6.** Geben Sie in das Eingabefeld den Seed *845981007* ein und drücken Sie den ✔-Button. **7.** Wählen Sie ② *Therapiegruppen*. **8.** Geben Sie bei *Gruppe 1* den Namen *A* ein. **9.** Geben Sie bei *Gruppe 2* den Namen *B* ein. **10.** Drücken Sie den *Übernehmen*-Button. **11.** Wählen Sie ③ *Strata*. **12.** Geben Sie bei *Prognostischer Faktor* den Namen *Zentrum* ein. **13.** Wählen Sie als *Anzahl Ausprägungsstufen* die Zahl *3*. **14.** Geben Sie bei *Ausprägung 1* den Namen *z1* ein, bei *Ausprägung 2* den Namen *z2* und bei *Ausprägung 3* den Namen *z3*. Drücken Sie anschließend den *Hinzufügen*-Button. **15.** Geben Sie bei *Prognostischer Faktor* den Namen *Geschlecht* ein. **16.** Wählen Sie als *Anzahl Ausprägungsstufen* die Zahl *2*. **17.** Geben Sie bei *Ausprägung 1* den Namen *m* ein bei *Ausprägung 2* den Namen *w*. Drücken Sie anschließend den *Hinzufügen*-Button. **18.** Drücken Sie den *Übernehmen*-Button. **19.** Wählen Sie ④ *Randomisierung*. **20.** Geben Sie bei *Anzahl Personen* die Zahl *1* ein. **21.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z1*. **22.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: w*. **23.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **24.** Es erscheint ein Hinweis-Fenster. Drücken Sie den *OK*-Button.

Tabelle B.5: SOP V: PBR(B) innerhalb von Strata

Fortsetzung SOP V	
	25. Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z2*. **26.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: m*. **27.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **28.** Drücken Sie erneut den *Randomisieren*-Button. **29.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z1*. **30.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: m*. **31.** Drücken Sie **5 mal** hintereinander den *Randomisieren*-Button. **32.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z3*. **33.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: w*. **34.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **35.** Drücken Sie erneut den *Randomisieren*-Button. **36.** Wählen Sie ⑤ *Ergebnisse*.
Überprüfung	Vergleichen Sie die Ergebnisse mit der Tabelle. Wenn die Werte übereinstimmen, wurde das Verfahren im Sinne der Zielsetzung verifiziert.
Tabelle	Person 01: A [Zentrum: z1, Geschlecht: w] Person 02: B [Zentrum: z2, Geschlecht: m] Person 03: A [Zentrum: z2, Geschlecht: m] Person 04: B [Zentrum: z1, Geschlecht: m] Person 05: A [Zentrum: z1, Geschlecht: m] Person 06: A [Zentrum: z1, Geschlecht: m] Person 07: B [Zentrum: z1, Geschlecht: m] Person 08: B [Zentrum: z1, Geschlecht: m] Person 09: A [Zentrum: z3, Geschlecht: w] Person 10: B [Zentrum: z3, Geschlecht: w]

Tabelle B.6: Fortsetzung SOP V: PBR(B) innerhalb von Strata

SOP VI: Standard-Arbeitsanweisung zur Validierung von RITA	
Ziel der SOP	Sicherstellung, daß das Verfahren *Self Adjusting Design (Nordle/Brantmark)* auf der eingesetzten Platform die vorgesehenen Ergebnisse liefert.
Anweisungen	**1.** Erstellen Sie eine neue Studie [Datei → Neue Studie]. Sie befinden sich anschließend im Eingabefeld ① *Parameter*. **2.** Wählen Sie das Randomisierungsverfahren *Self Adjusting Design (Nordle/Brantmark)*. **3.** Geben Sie bei *Parameter p_element, p_spalte, p_zeile und p_matrix* jeweils den Wert *1* ein. **4.** Wählen Sie den Zufallszahlengenerator *Mersenne Twister*. **5.** Wählen Sie Seed *Vorhanden*. **6.** Geben Sie in das Eingabefeld den Seed *898412784* ein und drücken Sie den ☑-Button. **7.** Wählen Sie ② *Therapiegruppen*. **8.** Geben Sie bei *Gruppe 1* den Namen *A* ein. **9.** Geben Sie bei *Gruppe 2* den Namen *B* ein. **10.** Drücken Sie den *Übernehmen*-Button. **11.** Wählen Sie ③ *Strata*. **12.** Geben Sie bei *Prognostischer Faktor* den Namen *Zentrum* ein. **13.** Wählen Sie als *Anzahl Ausprägungsstufen* die Zahl *3*. **14.** Markieren Sie bei *Gruppe 1 (Spalte)* den Punkt *Wichtigere Gruppe*. **15.** Geben Sie bei *Ausprägung 1* den Namen *z1* ein, bei *Ausprägung 2* den Namen *z2* und bei *Ausprägung 3* den Namen *z3*. Drücken Sie anschließend den *Hinzufügen*-Button. **16.** Geben Sie bei *Prognostischer Faktor* den Namen *Geschlecht* ein. **17.** Wählen Sie als *Anzahl Ausprägungsstufen* die Zahl *2*. **18.** Markieren Sie bei *Gruppe 2 (Zeile)* den Punkt *Weniger wichtige Gruppe*. **19.** Geben Sie bei *Ausprägung 1* den Namen *m* ein bei *Ausprägung 2* den Namen *w*. Drücken Sie anschließend den *Hinzufügen*-Button. **20.** Drücken Sie den *Übernehmen*-Button. **21.** Wählen Sie ④ *Randomisierung*. **22.** Geben Sie bei *Anzahl Personen* die Zahl *1* ein. **23.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z3*. **24.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: m*.

Tabelle B.7: SOP VI: Self Adjusting Design (Nordle/Brantmark)

Fortsetzung SOP VI	
	25. Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **26.** Es erscheint ein Hinweis-Fenster. Drücken Sie den *OK*-Button. **27.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z2*. **28.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: w*. **29.** Drücken Sie **3 mal** hintereinander den *Randomisieren*-Button. **31.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z1*. **32.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: w*. **33.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **37.** Drücken Sie erneut den *Randomisieren*-Button. **34.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z3*. **35.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: m*. **36.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **27.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z3*. **28.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: w*. **29.** Drücken Sie **3 mal** hintereinander den *Randomisieren*-Button. **38.** Wählen Sie ⑤ *Ergebnisse*.
Überprüfung	Vergleichen Sie die Ergebnisse mit der Tabelle. Wenn die Werte übereinstimmen, wurde das Verfahren im Sinne der Zielsetzung verifiziert.
Tabelle	Person 01: A [Zentrum: z3, Geschlecht: m] Person 02: B [Zentrum: z2, Geschlecht: w] Person 03: A [Zentrum: z2, Geschlecht: w] Person 04: B [Zentrum: z2, Geschlecht: w] Person 05: A [Zentrum: z1, Geschlecht: w] Person 06: B [Zentrum: z1, Geschlecht: w] Person 07: B [Zentrum: z3, Geschlecht: m] Person 08: A [Zentrum: z3, Geschlecht: w] Person 09: B [Zentrum: z3, Geschlecht: w] Person 10: A [Zentrum: z3, Geschlecht: w]

Tabelle B.8: Fortsetzung SOP VI: Self Adjusting Design (Nordle/Brantmark)

SOP VII: Standard-Arbeitsanweisung zur Validierung von RITA	
Ziel der SOP	Sicherstellung, daß das Verfahren *Minimierung von POCOCK und SIMON* auf der eingesetzten Platform die vorgesehenen Ergebnisse liefert.
Anweisungen	**1.** Erstellen Sie eine neue Studie [Datei → Neue Studie]. Sie befinden sich anschließend im Eingabefeld ① *Parameter*. **2.** Wählen Sie das Randomisierungsverfahren *Minimierung von POCOCK und SIMON*. **3.** Geben Sie bei *Parameter p* den Wert *1* ein und drücken Sie den zugehörigen ✔-Button. **4.** Wählen Sie den Zufallszahlengenerator *Mersenne Twister*. **5.** Wählen Sie Seed *Vorhanden*. **6.** Geben Sie in das Eingabefeld den Seed *-701909489* ein und drücken Sie den zugehörigen ✔-Button. **7.** Wählen Sie ② *Therapiegruppen*. **8.** Geben Sie bei *Gruppe 1* den Namen *A* ein. **9.** Geben Sie bei *Gruppe 2* den Namen *B* ein. **10.** Drücken Sie den *Übernehmen*-Button. **11.** Wählen Sie ③ *Strata*. **12.** Geben Sie bei *Prognostischer Faktor* den Namen *Zentrum* ein. **13.** Wählen Sie als *Anzahl Ausprägungsstufen* die Zahl *3*. **14.** Geben Sie bei *Ausprägung 1* den Namen *z1* ein, bei *Ausprägung 2* den Namen *z2* und bei *Ausprägung 3* den Namen *z3*. Drücken Sie anschließend den *Hinzufügen*-Button. **15.** Geben Sie bei *Prognostischer Faktor* den Namen *Geschlecht* ein. **16.** Wählen Sie als *Anzahl Ausprägungsstufen* die Zahl *2*. **17.** Geben Sie bei *Ausprägung 1* den Namen *m* ein bei *Ausprägung 2* den Namen *w*. Drücken Sie anschließend den *Hinzufügen*-Button. **18.** Drücken Sie den *Übernehmen*-Button. **19.** Wählen Sie ④ *Randomisierung*. **20.** Geben Sie bei *Anzahl Personen* die Zahl *1* ein. **21.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z2*. **22.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: m*. **23.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **24.** Es erscheint ein Hinweis-Fenster. Drücken Sie den *OK*-Button.

Tabelle B.9: SOP VII: Minimierung von POCOCK und SIMON

Fortsetzung SOP VII	
	25. Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z2*. **26.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: w*. **27.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **28.** Drücken Sie erneut den *Randomisieren*-Button. **29.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z3*. **30.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: w*. **31.** Drücken Sie **4 mal** hintereinander den *Randomisieren*-Button. **32.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z1*. **33.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: m*. **34.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **35.** Drücken Sie erneut den *Randomisieren*-Button. **36.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z3*. **37.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: w*. **38.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **39.** Wählen Sie ⑤ *Ergebnisse*.
Überprüfung	Vergleichen Sie die Ergebnisse mit der Tabelle. Wenn die Werte übereinstimmen, wurde das Verfahren im Sinne der Zielsetzung verifiziert.
Tabelle	Person 01: B [Zentrum: z2, Geschlecht: m] Person 02: A [Zentrum: z2, Geschlecht: w] Person 03: B [Zentrum: z2, Geschlecht: w] Person 04: B [Zentrum: z3, Geschlecht: w] Person 05: A [Zentrum: z3, Geschlecht: w] Person 06: A [Zentrum: z3, Geschlecht: w] Person 07: B [Zentrum: z3, Geschlecht: w] Person 08: A [Zentrum: z1, Geschlecht: m] Person 09: B [Zentrum: z1, Geschlecht: m] Person 10: A [Zentrum: z3, Geschlecht: w]

Tabelle B.10: Fortsetzung SOP VII: Minimierung von POCOCK und SIMON

SOP VIII: Standard-Arbeitsanweisung zur Validierung von RITA	
Ziel der SOP	Sicherstellung, daß das Verfahren *Minimierung von TAVES* auf der eingesetzten Platform die vorgesehenen Ergebnisse liefert.
Anweisungen	**1.** Erstellen Sie eine neue Studie [Datei → Neue Studie]. Sie befinden sich anschließend im Eingabefeld ① *Parameter*. **2.** Wählen Sie das Randomisierungsverfahren *Minimierung von TAVES*. **3.** Geben Sie bei *Parameter p* den Wert *1* ein und drücken Sie den zugehörigen ✔-Button. **4.** Wählen Sie den Zufallszahlengenerator *Mersenne Twister*. **5.** Wählen Sie Seed *Vorhanden*. **6.** Geben Sie in das Eingabefeld den Seed *1250553785* ein und drücken Sie den zugehörigen ✔-Button. **7.** Wählen Sie ② *Therapiegruppen*. **8.** Geben Sie bei *Gruppe 1* den Namen *A* ein. **9.** Geben Sie bei *Gruppe 2* den Namen *B* ein. **10.** Drücken Sie den *Übernehmen*-Button. **11.** Wählen Sie ③ *Strata*. **12.** Geben Sie bei *Prognostischer Faktor* den Namen *Zentrum* ein. **13.** Wählen Sie als *Anzahl Ausprägungsstufen* die Zahl *3*. **14.** Geben Sie bei *Ausprägung 1* den Namen *z1* ein, bei *Ausprägung 2* den Namen *z2* und bei *Ausprägung 3* den Namen *z3*. Drücken Sie anschließend den *Hinzufügen*-Button. **15.** Geben Sie bei *Prognostischer Faktor* den Namen *Geschlecht* ein. **16.** Wählen Sie als *Anzahl Ausprägungsstufen* die Zahl *2*. **17.** Geben Sie bei *Ausprägung 1* den Namen *m* ein bei *Ausprägung 2* den Namen *w*. Drücken Sie anschließend den *Hinzufügen*-Button. **18.** Drücken Sie den *Übernehmen*-Button. **19.** Wählen Sie ④ *Randomisierung*. **20.** Geben Sie bei *Anzahl Personen* die Zahl *1* ein. **21.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z1*. **22.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: w*. **23.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **24.** Es erscheint ein Hinweis-Fenster. Drücken Sie den *OK*-Button.

Tabelle B.11: SOP VIII: Minimierung von TAVES

Fortsetzung SOP VIII	
	25. Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z3*. **26.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: w*. **27.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **28.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z1*. **29.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: m*. **30.** Drücken Sie **4 mal** hintereinander den *Randomisieren*-Button. **31.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z2*. **32.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: m*. **33.** Drücken Sie **2 mal** hintereinander den *Randomisieren*-Button. **34.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z3*. **35.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: w*. **36.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **37.** Drücken Sie erneut den *Randomisieren*-Button. **38.** Wählen Sie ⑤ *Ergebnisse*.
Überprüfung	Vergleichen Sie die Ergebnisse mit der Tabelle. Wenn die Werte übereinstimmen, wurde das Verfahren im Sinne der Zielsetzung verifiziert.
Tabelle	Person 01: B [Zentrum: z1, Geschlecht: w] Person 02: A [Zentrum: z3, Geschlecht: w] Person 03: A [Zentrum: z1, Geschlecht: m] Person 04: B [Zentrum: z1, Geschlecht: m] Person 05: A [Zentrum: z1, Geschlecht: m] Person 06: B [Zentrum: z1, Geschlecht: m] Person 07: A [Zentrum: z2, Geschlecht: m] Person 08: B [Zentrum: z2, Geschlecht: m] Person 09: B [Zentrum: z3, Geschlecht: w] Person 10: A [Zentrum: z3, Geschlecht: w]

Tabelle B.12: Fortsetzung SOP VIII: Minimierung von TAVES

C Versions-History

Version 1.00 (01.11.2004)

- Veröffentlichung der validierten Version 1.0

Version 1.01 (23.12.2004)

- Neue Benutzerrechte wurden implementiert
- Das Ergebnis des letzten Randomisierungsschritts wird nun direkt im Randomisierungsfenster angezeigt
- Die Verschlüsselung (DES) der Log-Dateien wurde implementiert

Version 1.02 (19.01.2005)

- Startprobleme wurden behoben
- Die Hilfe wurde verbessert
- Die Lizensierung per Lizenzdatei wurde ermöglicht

Version 1.03 (02.02.2005)

- Ein Compilierfehler wurde behoben, der dazu führte, dass nicht randomisiert werden konnte

Version 1.04 (16.10.2005)

- Das absolute Nutzungsende der Testversion wurde aktualisiert

Version 1.05 (21.10.2005)

- Neuerung: Bei der Installation zukünftiger Versionen von RITA bleiben alle Log-Dateien, die persönlichen Einstellungen und die angelegten Benutzer automatisch erhalten

- Bei Benutzung des Windows XP Mehrbenutzermodus erhält jeder Benutzer ab dieser Version von RITA automatisch ein eigenes RITA-Konto, in dem alle Einstellungen, Dateien und Benutzer gespeichert werden

- Folgendes Problem wurde behoben: „Bei Anmeldung ohne Administratorrechte über eine Netzwerkdomäne funktioniert die Ergebnisausgabe von RITA nicht korrekt."

Version 1.1 (22.03.2006)

- Die Patienten-ID in der Ergebnisliste kann nun flexibel angepasst werden (Standard, Freitext-Kombination, Strata-basiert).

- Neue Benutzerrechte wurden implementiert: „Seed verbergen", „Rückgängig-Funktion deaktivieren"

- RITA wird in der Windows-Leiste am unteren Bildschirmrand nur noch einmal angezeigt, d.h. der Log-Bildschirm wird nicht mehr angezeigt.

- Die Meldung bei nachfolgend beschriebener Aktion wurde korrigiert: Beim Aufruf „Extras > Benutzer > Neuen Benutzer anlegen > Übernehmen" wird die Meldung „Benutzer wurde erfolgreich angelegt" ausgegeben. Bei Klick auf OK kommt die Meldung „Fehler: Der Benutzer konnte nicht angelegt werden!"

- Alle Personen erhalten bei ihrer Randomisierung einen Zeitstempel.

- Firefox und andere Browser funktionieren nun auch korrekt mit RITA.

- Kleinere kosmetische Verbesserungen.

Version 1.11 (23.03.2006)

- Die Eingabefelder für die Patienten-ID-Generierung wurden mit optionalen Check-Funktionen ausgestattet. So kann im Echtzeitbetrieb beispielsweise sichergestellt werden, dass die Felder auch wirklich ausgefüllt werden und dass die Einträge eindeutig sind

Version 1.12 (07.04.2006)

- Ein Selbsttest wurde in RITA integriert. Mit diesem Test werden automatisch alle Randomisierungsverfahren gemäß den SOPs I-VIII (siehe Diplomarbeit) auf korrekte Arbeitsweise überprüft. Jedesmal nachdem eine neue Version von RITA installiert wurde, wird der Benutzer aufgefordert, diesen Selbsttest zur Sicherheit durchzuführen.

- Ein Fehler beim Abspeichern der Patienten-ID wurde behoben. Der Fehler führte dazu, dass die Patienten-IDs nach dem Öffnen einer RITA-Datei nicht mehr korrekt wiederhergestellt wurden.

- Neue Benutzerrechte für die Patienten-ID-Generierung wurden ergänzt.